



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ЭНЦ

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии»
Минздрава России

||| Конференция по орфанным и детским
эндокринным заболеваниям

Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога

28-29 МАРТА 2023

**Сборник
тезисов**

Государственный научный центр
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»

в рамках реализации гранта

Министерства науки и высшего образования РФ

«Программа создания и развития на 2020–2025 годы
“Национального центра персонализированной медицины
эндокринных заболеваний”
(Соглашение № 075-15-2022-310 от 20.04.2022)»

**III Конференция по орфанным
и детским эндокринным заболеваниям
«Молекулярно-генетические
исследования
в практике детского эндокринолога»**

28–29 марта 2023 г.

Сборник тезисов III Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям: «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога»
28–29 марта 2023 года, онлайн-формат.

В сборнике представлены тезисы научных материалов, представленных авторами и отобранных научно-организационным комитетом для рассмотрения в рамках III Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям: «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога» 28–29 марта 2023 года. Научные материалы структурированы в алфавитном порядке.

Сборник рекомендован детским и взрослым эндокринологам, педиатрам, генетикам, терапевтам, врачам общей практики, а также специалистам смежных областей клинической и экспериментальной медицины и организаторам системы здравоохранения Российской Федерации.

Мероприятие было проведено в рамках реализации гранта Министерства науки и высшего образования РФ «Программа создания и развития на 2020–2025 годы “Национального центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний” (Соглашение № 075-15-2022-310 от 20.04.2022)».

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023

A collection of abstracts from the III Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases “Molecular Genetics in paediatric endocrinology” 28–29 March 2023, conducted online.

The collection contains abstracts of scientific materials presented by the authors and selected by the scientific organizing committee for consideration at the III Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases with International Involvement “Molecular Genetics in paediatric endocrinology” 28–29 March 2023. Scientific materials are structured, reviewed, edited, and grouped according to the Conference’s themes.

The collection is recommended for endocrinologists, specialists in related fields of clinical and experimental medicine, as well as organizers of the healthcare system of the Russian Federation.

The event was held within the framework of the Grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation “Program for the creation and development for 2020-2025 of the “National Center for Personalized Medicine of Endocrine Diseases” (Agreement No. 075-15-2022-310 20.04.2022)”.

© FSBI “National Medical Research Center of Endocrinology” of the Ministry of Health of Russia, 2023

Содержание

Молекулярно-генетическое исследование в диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников	9
С.Ю. Аксененко, С.А. Зорина, И.Г. Суетина	
Клинический случай поздней диагностики несахарного диабета у ребенка с гистиоцитозом из клеток Лангерганса	9
И.Л. Алимова, Н.И. Зернова	
Гипофосфатазия как причина низкорослости у ребенка	10
А.О. Андреева, Э.А. Янар, А.А. Колодкина	
Клинический случай моногенной формы диабета, обусловленного мутацией HNF1A ...	11
Р.И. Аракелян, Р.А. Атанесян, Т.А. Углова, Г.А. Санеева, А.П. Францева, Е.И. Андреева, И.А. Унанова, Ф.М. Такушинова	
Клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной мутацией в гене NROB1	12
Р.И. Аракелян, Р.А. Атанесян, Ф.Э. Хусеинова, А.А. Джилешхова, Т.А. Углова, Г.А. Санеева, А.П. Францева, Е.И. Андреева, И.А. Унанова, Ф.М. Такушинова	
Мутация в гене DNAJC3 у мальчика с врожденным гиперинсулинизмом	13
Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, А.В. Ягупова, В.А. Курьянинова, Р.И. Аракелян, Е.С. Славицкая, Е.Е. Красильникова, Т.Б. Семенова	
Семейный случай синдрома фон Гиппеля — Линдау	14
Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Е.А. Авакян, Т.М. Вдовина, Г.А. Санеева, Е.И. Андреева, Н.Ю. Бекетова, Р.И. Аракелян, Е.Е. Красильникова, М.А. Рубанова, О.А. Хохлова	
Случай диагностики врожденного гипопитуитаризма на втором году жизни	14
Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, А.В. Ягупова, В.А. Курьянинова, Г.А. Санеева, Р.И. Аракелян, Л.С. Алавердян	
Клинический случай синдрома Шерешевского — Тернера	15
К.Р. Ахмедова, Н.У. Алимова, М.М. Махмудова, А.С. Садикова, Ф.З. Юлдашева, Ф.Н. Сулейманова	
Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный дефектом гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GNRHR) (клинический случай)	17
Н.В. Богдановская, Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева	
Псевдогипопаратиреоз 1А: описание клинического случая	18
Н.Н. Бочарникова, Л.А. Шапкина, Т.Г. Васильева, С.В. Ремез	
Новая гетерозиготная мутация в гене ACAN, приводящая к возникновению семейной низкорослости. Клинический случай	19
Э.Б. Бричева, Е.В. Нагаева	
Семейный случай сахарного диабета типа MODY3: модификация сахароснижающей терапии	20
Э. Б. Бричева, Н.А. Зубкова, Л.И. Ибрагимова	
Сложности дифференциальной диагностики образований яичек из стероидогенных клеток у пациента с поздней манифестацией X-сцепленной адренолейкодистрофии	21
Э.Б. Бричева, Н.Ю. Калинин, С.Р. Еникеева	
Роль молекулярно-генетических исследований при диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза у детей	22
Д.Н. Бровин, Н.А. Зубкова, А.В. Бессонова, А.В. Аникиев	

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога

Эффективность лечения лираглутидом в течение 6 месяцев у пациентки с морбидным ожирением и высокой коморбидностью	23
Ю.В. Бурмицкая, О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, О.Б. Безлепкина	
Клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности с изолированным дефицитом глюкокортикоидов и синдромом АКТГ-резистентности	23
Т.В. Варламова	
Судорожный синдром у подростка, обусловленный псевдогипопаратиреозом и симптоматической эпилепсией	24
М.В. Вербицкий, А.В. Витебская	
Синдром Свайера. Клинический случай	25
Е.В. Верховых, Я.В. Гирш, Н.Ю. Калинин	
Гипофосфатемический рахит: от клинических проявлений к генетической диагностике	27
Н.Ю. Власенко, Е.Б. Павлинова, Т.А. Юдицкая, А.Г. Кунгурцева, А.В. Каук, Н.В. Юнгман, К.И. Каргаполова, П.В. Кузнецова, Н.Ю. Герасименко	
Роль молекулярной генетики в персонификации оказания помощи детям (из практики детского эндокринолога)	27
Н.Ю. Власенко, Е.Б. Павлинова, Т.А. Юдицкая, Н.В. Юнгман, К.И. Каргаполова, П.В. Кузнецова	
Опыт многопрофильного федерального детского стационара в ведении пациентов с ахондроплазией	28
И.Г. Воронцова, Е.Е. Петряйкина, А.Н. Тюльпаков, Е.С. Демина, Е.А. Путилина	
Выявление пациентов с диагнозом «хроническая первичная надпочечниковая недостаточность» на территории Брянской области	29
Е.В. Галаганова	
Динамика ростовых показателей у пациента с синдромом Мориака	31
Н.А. Гончарова, И.А. Еремина, Е.А. Сечко, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев	
Клинический случай диагностики Карни-комплекса у пациента с ранним дебютом синдрома Иценко — Кушинга	31
П.С. Гречка, М.А. Тюльпаков, Е.В. Нагаева	
Синдром Кенни — Каффи 2-го типа: клинический случай	32
П.С. Гречка, А.В. Болмасова, В.А. Дивинская	
Клинический случай гипохондроплазии	33
О.И. Гуменюк, А.Д. Белимова, М.Э. Дагужиева, Ю.В. Черненко	
Синдром МакКьюна — Олбрайта — Брайцева	34
А.Х. Гумерова, М.Р. Шайдуллина	
Проблема ожирения у больных с синдромом Дауна	34
С.Б. Дәулетбек, Б. Нұрлыбекұлы, А.Б. Ташманова	
Синдром наследственных параганглиом 4-го типа: описание клинического случая	35
А.А. Джамалудинова, Л.С. Созаева, М.А. Карева, Ю.Ю. Соколов, А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин	
Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: описание клинических случаев ...	36
А.А. Джамалудинова, Л.С. Созаева, Т.Ю. Ширяева	
Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению преждевременного полового развития центрального генеза, ассоциированного с нейрофиброматозом 1-го типа	37
В.А. Дивинская, П.С. Гречка	

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа: комплаентность пациента как предиктор благоприятного течения заболевания. Описание клинического случая	39
Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, М.Е. Туркунова, Л.В. Тыртова	
Изменение фенотипа синдрома Мориака у подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в современных условиях	40
А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева, Е.Н. Райкина, Н.А. Гончарова, Д.Н. Лаптев	
Клинический случай синдромальной задержки роста в составе синдрома Ройфмана . . .	41
С.Р. Еникеева, М.С. Панкратова, М.А. Карева	
Ранняя манифестация надпочечниковой недостаточности при X-сцепленной адренолейкодистрофии: описание клинических случаев	42
С.Р. Еникеева, Л.С. Созаева, И.С. Чугунов, М.А. Карева	
Описание клинической картины сахарного диабета с дигенным наследованием мутаций, ассоциированных с MODY3 и MODY12, у членов одной семьи	43
И.А. Еремина, Е.Н. Райкина, Е.В. Титович, Д.Н. Лаптев	
Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа и идиопатической локализованной инволюционной липоатрофии у ребенка	44
И.А. Еремина, М.П. Колтакова, Е.В. Титович, Д.Н. Лаптев	
Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 17,20-лиазы	45
А.И. Зайниева, М.Р. Шайдуллина	
Поиск новых генов-кандидатов сахарного диабета 1-го типа в семьях с несколькими больными sibсами	45
Ю.М. Зуфарова, Е.В. Титович, И.А. Еремина, К.Г. Забудская, Д.Н. Лаптев	
Клинический случай редкого наследственного заболевания, сопровождающегося выраженной задержкой роста — 3-М синдром	46
З.С. Зюзикова, Е.В. Нагаева, Н.Н. Волеводз, В.А. Петеркова	
Сложности диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3 бета-ГСД) у пациентки с отсутствием вирилизации наружных гениталий	47
Т.Е. Иванникова, Ю.В. Тихонович, М.А. Варичкина, А.А. Колодкина	
Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена <i>DUOX2</i>	48
К.А. Ионицы, А.А. Семенова, Т.Ю. Ширяева	
Значение молекулярно-генетического исследования в диагностике соматотропной недостаточности у ребенка раннего возраста	48
М.А. Квасова, Е.В. Колбасина, В.В. Мещерякова, Д.А. Рукина, А.П. Ташлыкова	
Заместительная гормональная терапия у пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера	49
Ю.В. Ковалева	
Особенности течения гипогонадотропного гипогонадизма у подростка	50
К.Д. Кокорева, И.С. Чугунов, О.Б. Безлепкина	
Роль флеш-мониторирования гликемии при выявлении нарушений углеводного обмена у больных муковисцидозом	51
Е.И. Кондратьева, А.Ю. Кулеватова, А.Ю. Воронкова, Т.Л. Кураева	
Синдром Олгроува: анализ трех клинических случаев в Республике Дагестан	51
И.Б. Кострова, Н.А. Гончарова, А.Э. Солтаханова, Э.М. Солтаханов	

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, клинический случай	52
О.Т. Кошлакова, С.И. Малявская, Е.Г. Петрова, Т.В. Шевченко	
Опыт постановки диагноза семейного моногенного сахарного диабета MODY2 у детей (описание клинического случая)	53
Л.Ю. Крошина, Т.Н. Васина, И.С. Симонова, Ю.В. Мажорова	
Мутация в гене GN1 — описание семейного случая	53
Е.Г. Кулакова, Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина	
Папиллярный рак щитовидной железы у детей, обусловленный мутациями в гене PTEN: описание двух клинических случаев	54
Е.Г. Кулакова, Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина	
Первое описание неонатального прогероидного синдрома (с. Видемана — Раутенштрауха) в Российской Федерации	55
А.Л. Кунгурцева, Ю.В. Тихонович, А.В. Попович, А.В. Витебская	
Эффективность перевода на помповую терапию пациентки с сахарным диабетом 1-го типа, тяжелыми гипогликемиями и наличием энтеропатии	56
Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов, И.А. Еремина, Н.А. Гончарова, Д.Н. Лаптев	
Гетерозиготный вариант гена HS6ST1 как вероятная причина конституциональной задержки полового развития	57
О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Д.С. Ромайкина, К.Л. Каболова, Л.Н. Самсонова	
Клинический случай диагностики синдрома Прадера — Вилли	58
Л.А. Литвинова, Т.В. Варламова	
Клинический случай сахарного диабета типа MODY3 с мутацией в гене HNF1A	59
О.А. Логачева, Е.С. Матвеевко, О.В. Компаниец, Н.Ю. Филина	
Нарушение формирования пола: клинический случай дисгинезии гонад, мозаицизм 45,X/46,XY	60
О.В. Макина, В.В. Туз	
Семейный случай сахарного диабета MODY 2	61
О.В. Макина, В.В. Туз	
Распространенность варианта р.Е197К в гене SRD5A2 (RS534671822) среди бурят	61
Н.А. Макрецкая, У.С. Нанзанова, И.Р. Хамаганова, Е.Р. Еремина, А.Ю. Филатова, М.Ю. Скоблов, А.Н. Тюльпаков	
Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы у ребенка с мутациями в гене DICER1	62
О.А. Малиевский, Р.И. Малиевская	
Особенности нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. Описание клинического случая	63
Т.А. Матвеева, Л.В. Дитковская, А.В. Орлов, Л.А. Желенина	
Диагностический поиск в верификации диагноза неонатального сахарного диабета ...	64
Е.Г. Михайлова, О.В. Скворцова, И.Г. Шевкуленко, Е.В. Калабина, А.В. Куляшова	
Редкий клинический случай изолированной микроузелковой гиперплазии надпочечника в рамках синдрома Карни	64
А.А. Муратова, О.Ю. Полляк, А.В. Кияев	
Синдром гиперандрогении как первое проявление аденокортикальной карциномы с изолированной гиперпродукцией андрогенов, ассоциированной с синдромом Ли-Фраумени	65
А.А. Муратова, Л.Г. Черных, А.В. Чванова, А.В. Кияев, Г.А. Цаур, Ю.А. Ситникова	

Отек диска зрительного нерва как нежелательное явление терапии гормоном роста у ребенка с соматотропной недостаточностью. Клинический случай	66
Е.В. Нагаева, Э.Б. Бричева, Е.Г. Бессмертная	
3-М синдром — одна из причин низкорослости	67
И.Ю. Новожилова, О.И. Вотякова	
Декомпенсированный врожденный гипотиреоз	68
М.М. Омарова	
Особенности течения пубертата у пациента с мутацией в гене FGF8 (клиническое наблюдение)	68
Е.М. Орешкина, Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова	
Уровень разрешения при типировании генов HLA влияет на точность оценки риска сахарного диабета 1-го типа. Клинический случай	69
Е.Е. Петрайкина, И.Г. Коломина, С.С. Букин, Л.Л. Лебедева, А.В. Тимофеев	
Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков Саратовской и Пензенской областей по данным регистра сахарного диабета	70
В.К. Поляков, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, А.А. Шагиров, М.Ю. Свиначев, А.В. Гринкевич, В.Н. Нестерова, А.А. Рубцов, А.М. Авакян	
Семейная дисальбуминурическая гипертироксинемия: трудности диагностики и оценки тиреоидного профиля у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа	70
А.В. Попович, А.В. Витебская	
Синдром эпидермального невуса с гипофосфатемией: описание двух генетически верифицированных случаев	71
Е.Н. Райкина, Е.А. Померанцева, Д.Н. Масленников, К.С. Куликова	
Клинический случай врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы	72
Е.В. Савельева, Е.А. Барханскова	
Синдром Прадера — Вилли: трудный путь к диагнозу	73
О.А. Савченко, Н.Ю. Власенко, К.В. Поповская	
Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм у пациентки с дефектом гена SOX10	73
О.Р. Самедова, М.С. Панкратова, О.А. Дианов, И.С. Чугунов, М.А. Карева	
Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа как предварительный диагноз ...	74
Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, О.А. Олейник, Д.В. Подчиненова, Т.Д. Вачадзе	
Синдром Карнелии де Ланге и врожденная дисфункция коры надпочечников в одной семье: клинический случай	75
Ю.Г. Самойлова, Л.П. Назаренко, О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, П.И. Захарчук	
Клинический случай транзиторного неонатального сахарного диабета	77
Е.А. Сечко, Е.Н. Райкина	
Нарушения углеводного обмена у ребенка с мутацией в гене HNF1A на фоне ожирения ...	78
Е.А. Сечко, В.А. Замарашкина	
Синдром резистентности к ТТГ: результаты 12-летнего наблюдения двух сестер-близнецов	79
М.А. Словак, А.В. Кияев, А.А. Удачина	
Семейный случай X-сцепленной адренолейкодистрофии	79
К.А. Стульникова, Н.Ю. Филина, В.К. Поляков, Н.В. Болотова	

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога

Синдром тестикулярной феминизации: генетическая диагностика в ранней верификации диагноза (клиническое наблюдение)	80
О.А. Терентьева, Н.Г. Киселева, Т.Е. Таранушенко, Н.Ю. Калинин	
Поздняя диагностика неонатального сахарного диабета (DEND-синдром)	82
Е.В. Титович, М.П. Колтакова, И.А. Еремина	
SHORT-синдром как причина инсулинорезистентного транзиторного неонатального сахарного диабета (ТНСД) у ребенка 2,5 месяца жизни. Первое описание клинического случая в Российской Федерации.	83
Ю.В. Тихонович, М.В. Секинаева, И.В. Гаряева, И.Г. Рыбкина, Е.Е. Петрайкина, А.Н. Тюльпаков	
Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1)	84
В.В. Туз, Е.В. Щедрова	
Дифференциальная диагностика гипотиреоза в неонатальном периоде у пациента с наследственной болезнью накопления.	85
Е.В. Туш, А.Ю. Шуткова, Л.А. Бакунова, П.В. Трушанина, Т.С. Денисова	
Эффективность малоинвазивных методов оценки секреции кортизола у детей различных возрастных групп	85
Л.В. Тыртова, К.В. Скобелева, А.А. Кравцова, Л.В. Дитковская, А.С. Оленев	
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный дефектами <i>FGFR1</i> и <i>CHD7</i>, выявленный у мальчиков раннего возраста: опыт диагностики и ведения	86
Е.Б. Фролова, Н.А. Макрецкая, А.Н. Тюльпаков	
Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие, обусловленное мутациями в гене <i>MKRN3</i>.	87
Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина	
Терапия центрального преждевременного полового развития пролонгированными аналогами гонадотропин-рилизинг гормона длительного действия у девочек	88
Д.А. Хабибуллина, Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина	
Генетические аспекты артериальной гипертензии у детей с ожирением	88
Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, А.В. Почивалов, О.Г. Шаршова, А.И. Артющенко	
Клинический случай сочетанного дефицита <i>CYP21A2</i> и 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы первого типа.	89
И.С. Чугунов, А.А. Орфеева, Ф.С. Чалбаш	
Синдром Свайера.	90
М.Р. Шайдуллина, И.В. Осипова	
X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит: описание клинического случая.	90
А.В. Шайтарова, Е.Б. Храмова, А.А. Никифоренко	
Клинический случай высокорослости у пациента с дисплазией соединительной ткани.	91
К.М. Шемловская, А.А. Кузнецова, О.И. Гуменюк, Ю.В. Черненко	
Случай кортикотропиномы у ребенка вследствие соматической мутации в гене <i>USP8</i>	92
Э.А. Янар, М.А. Карева	



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-1>

Молекулярно-генетическое исследование в диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников

С.Ю. Аксененко¹, С.А. Зорина², И.Г. Суетина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров

² КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница», г. Киров

Введение

Молекулярно-генетические методы — это ряд медицинских тестов для выявления изменения в генах, хромосомах, белках. В современном мире молекулярно-генетические исследования все больше внедряются в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией. Эти методы необходимы не только для диагностики, постановки диагноза, но и для выбора персонализированной терапии. Молекулярно-генетические исследования играют отдельную роль в диагностике эндокринных заболеваний у детей и подростков, так как определяют прогноз, стратегию терапии и качество жизни этих пациентов.

Цель

Оценить диагностическую ценность молекулярно-генетических методов исследования в постановке диагноза пациенту с подозрением на ВДКН.

Материалы и методы

Проведен анализ клинической истории болезни пациента мужского пола, возраст 1 год 6 месяцев. Ребенок от 6 беременности, родоразрешение путем кесарева сечения на 37-й неделе гестации. По Апгар 8/9. После рождения состояние удовлетворительное. Желтуха с 3 суток. Эхо-КС: открытое овальное окно. УЗИ мочевыделительной системы: диффузные изменения почек. Пиелозктазия слева. Выписан на 4-е сутки. Далее наблюдался амбулаторно. Состояние удовлетворительное.

По результатам неонатального скрининга 17-ОПС повышен до 82 нмоль/л. Направлен на госпитализацию в Кировскую областную детскую клиническую больницу.

Объективно: состояние удовлетворительное. Жалоб на рвоты и срыгивания мама не предъявляла. В весе прибывал адекватно. Реакция на осмотр адекватная, спокойная, не кричал. Двигательная активность достаточная, мышечный тонус физиологический, врожденные рефлексы вызываются.

Имеют место лабораторные изменения в гормональном статусе.

Исследование крови показало следующие результаты: кортизол: 19,31 нмоль/л (норма от 28–70 нмоль/л); 17-ОН-прогестерон 18,6 нг/мл (при норме 0,96–10,46 нг/мл), адrenoкортикотропный гормон

(АКТГ) 119 пг/мл (в норме менее 80 пг/мл), ренин в плазме крови 127,4 пг/мл. УЗИ надпочечников без патологии.

По результатам исследования (значительное повышение АКТГ, ренина, снижение уровня кортизола, повышение 17 ОПС) нельзя исключить гипокортицизм надпочечникового генеза. Назначена заместительная гормональная терапия: гидрокортизон из расчета 13 мг/м² — 1 мг 3 р/д.

Проведена телемедицинская консультация со специалистами НМИЦ эндокринологии МЗ РФ с целью решения вопроса о ДНК диагностике недостаточности 21-гидроксилазы. Результат ТМК — диагноз сомнений не вызывал; рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (детекция мутаций гена CYP-21) и продолжение терапии кортефом и кортинефом в расчетной дозе.

Результаты

Проведено молекулярно-генетическое исследование (детекция мутаций гена CYP-21). Забор материала произведен в возрасте 1 мес. 2 нед.; заключительный отчет получен в возрасте 4 мес. По результатам исследования врожденная дисфункция коры надпочечников исключена, мутаций в гене CYP-21 A2 не выявлено.

С результатами исследования ребенок направлен на дообследование в стационар НМИЦ эндокринологии, в процессе которого принято решение об отмене терапии препаратом гидрокортизона и флудрокортизона.

Выводы

Молекулярно-генетические методы исследования являются необходимым диагностическим методом для постановки диагноза и выбора тактики лечения пациентов.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-2>

Клинический случай поздней диагностики несахарного диабета у ребенка с гистиоцитозом из клеток Лангерганса

И.Л. Алимова, Н.И. Зернова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — орфанное заболевание, в основе которого лежит клональная пролиферация патологических гистиоцитов, фенотипически схожих с клетками Лангерганса, которые формируют специфические инфильтраты в различных органах и тканях. Встречается с частотой 3–10 случаев на 1 млн детского населения

в год. Пик заболеваемости — ранний детский возраст.

Материалы и методы

Приводим наше наблюдение несахарного диабета у ребенка 3 лет с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

Результаты

Впервые в возрасте 1,5 года (в январе 2021 г.) у ребенка появились лихорадка, резкое запрокидывание головы назад. После падения и рассасывания гематомы в области лба выявлен дефект костной ткани 2×2 см. В мае 2021 г. закрытая черепно-мозговая травма, после чего девочка стала жаловаться на боль в шее. По данным КТ шейного отдела позвоночника в январе 2022 г. выявлены застарелый переломо-вывих С3–С4 на фоне множественных аномалий развития позвонков. В августе 2022 г. проведена декомпрессивно-стабилизирующая операция на шейно-грудном отделе позвоночника, во время которой выявлено новообразование на шейных позвонках. При гистологическом исследовании диагностирован гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Проведена ПЭТ, выявлены патологические очаги в области шейных позвонков, в седалищной кости слева и в л/у запирающей мышцы слева. С 21.11.2022 г. начата ПХТ по протоколу LCH IV.

Впервые обследование по поводу несахарного диабета проведено на базе областной детской клинической больницы в декабре 2022 г. В течение 1,5 года у ребенка частые и обильные мочеиспускания. При осмотре рост 89 см (-2,55 SD), масса 12 кг (-0,21 SD). Кожные покровы, слизистая полости рта сухие, живот увеличен в объеме, ЧСС 150 в мин. Щитовидная железа не увеличена. Ма1, Рb 1. За сутки выпито 5500 мл, выделено 7500 мл. Количество мочеиспусканий за сутки 17, объем разовой порции мочи 200–800 мл. Глюкоза крови 3,21 ммоль/л, Hb A_{1c} 5,2%. В общем анализе мочи удельный вес 1005. По пробе Зимницкого выпито 5800 мл, выделено 5290 мл, удельный вес 1002–1010. Электролиты крови: натрий 139 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л. Гормоны: кортизол 450 нмоль/л (на чистом фоне), СТГ-1,59 нмоль/л, ИФР1 45,8 нг/мл, ТТГ 3,61 мкМЕ/мл, Т4 св. 18,47 пмоль/л.

Назначена терапия десмопрессином по 50 мкг 2 раза в сутки с положительным эффектом, за сутки выпито 1450 мл, выделено 1500 мл, удельный вес мочи 1010–1015.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику несахарного диабета у ребенка, даже с уже установленным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Учитывая степень задержки роста, у ребенка нельзя исключить СТГ-дефицит и в процессе дальнейшего обследования — пангипопитуитаризм.

Ключевые слова: несахарный диабет, гистиоцитоз, дети

Контактное лицо: Алимova Ирина Леонидовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, Смоленск, Россия
Телефон: +7 (910)-112-83-35
e-mail: iri-alimova@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-3>

Гипофосфатазия как причина низкорослости у ребенка

А.О. Андреева, Э.А. Янар, А.А. Колодкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Гипофосфатазия — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Заболевание характеризуется широкой вариабельностью течения заболевания от легких до тяжелых форм с поражением нервной системы, легких, почек, приводящих к инвалидизации ребенка. Выделяют перинатальную, младенческую, детскую и взрослую формы. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой наблюдаются только проявления со стороны зубов. Единственным патогномичным методом лечения является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа. Различные варианты течения и разнообразие клинических проявлений приводят к отсроченной диагностике заболевания и несвоевременному началу лечения.

Описание клинического случая

Девочка от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, срочных родов с нормальными росто-весовыми показателями при рождении, по шкале Апгар 6/7 баллов в связи с дыхательными нарушениями, при рождении отмечены множественные стигмы дизэмбриогенеза. На первом году жизни развивалась с отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. В возрасте 1 года осмотрена генетиком, на основании фенотипических особенностей предположен синдром Корнелии де Ланге. С возраста 4 лет манифестация тонико-клонических судорог с нарушением сознания, установлен диагноз: фокальная эпилепсия.

Впервые обследована эндокринологом в возрасте 7 лет в связи с низким ростом (SDS роста -2,89), также обращал на себя внимание ряд фенотипических особенностей: атипичное расположение глаз с опущением и вертикальной складкой наружных углов, длинные ресницы, густые брови, короткий нос, вогнутая спинка носа, вздернутый кончик носа, высокое небо, короткие 5-е пальцы на руках, формирование контрактур нижних конечностей,



выпадение зубов, череп микробрахицефалической формы, птоз век, задержка психоречевого развития. Из наследственного анамнеза известно, что у мамы пациентки также отмечено раннее выпадение зубов. По результатам обследования данных за гипопитуитаризм получено не было, однако в ходе обследования двукратно выявлено значимое снижение уровня щелочной фосфатазы до 25 Ед/л при нижней границе нормы от 150, что в совокупности с клиническими проявлениями позволило заподозрить диагноз: гипофосфатазия. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетически (в гене *ALPL* обнаружен инактивирующий вариант с.298–2А>G в гетерозиготном состоянии, патогенный). С возраста 7,5 года ребенку инициирована терапия асфотазой альфа.

Заключение

Гипофосфатазия является редкой патологией с широкой вариабельностью клинических проявлений, что может приводить к поздней диагностике заболевания, позднему началу терапии и развитию тяжелых осложнений, что подчеркивает важность осведомленности смежных специалистов о клинических симптомах гипофосфатазии и необходимости направления пациентов к эндокринологу при их выявлении.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, задержка роста, скелетные деформации, эпилепсия.

Контактное лицо: Янар Эда Альперовна, научный сотрудник отделения наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста НИИ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия

e-mail: edayanar@mail.ru

Телефон: +7 (903)2408561

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-4>

Клинический случай моногенной формы диабета, обусловленного мутацией HNF1A

Р.И. Аракелян^{1,2}, Р.А. Атанесян¹, Т.А. Углова²,
Г.А. Санеева¹, А.П. Францева¹, Е.И. Андреева¹,
И.А. Унанова¹, Ф.М. Такушинова²

¹Кафедра эндокринологии
и детской эндокринологии с курсом ДПО
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница
им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя

В последние годы значительное внимание привлекают моногенные формы сахарного диабета. Важным дифференциально-диагностическим инструментом, позволяющим уточнить тип диабета,

является молекулярно-генетическое обследование, результаты которого позволяют назначить патогенетически обоснованное лечение.

Большая Л., 8 лет, осмотрена эндокринологом с жалобами на повышение уровня глюкозы крови, прибавку веса. Из анамнеза заболевания известно, что в детском саду при плановом обследовании впервые выявлена глюкозурия. При дообследовании глюкоза крови в норме (цифры не указаны). По данным динамического наблюдения: глюкоза крови натощак — 5,13 ммоль/л, через 2 ч после пищевой нагрузки — 12,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 6,6%, кетоны в моче — отр., инсулин натощак — 3,96 мМЕ/л. В ходе динамического наблюдения: гликированный гемоглобин — 8,1%. Выполнены маркеры аутоиммунного СД 1-го типа — отрицательные.

Анамнеза жизни: ребёнок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 16-й и 25-й неделях, роды в сроке 35 недель, вес при рождении — 2500 г (SDS=0,24), рост — 52 см (SDS=2,47). Наследственный анамнез отягощен, у матери СД, диагностирован в возрасте 12 лет при рутинном обследовании. Назначена инсулинотерапия по настоящее время, компенсация углеводного обмена неудовлетворительная. У бабушки по материнской линии СД 2-го типа установлен в возрасте 40 лет в отсутствие избыточной массы тела, инициирована инсулинотерапия, у прабабушки по материнской линии СД 2-го типа с 50 лет, умерла от осложнений СД в возрасте 63 лет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, рост — 142 см (SDS роста=+2,4), вес — 47 кг, ИМТ=23,3 кг/м² (SDS ИМТ=+2,56). Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, пятна цвета «кофе с молоком» в подлопаточной области слева и в области правого бедра. Щитовидная железа без особенностей. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 120 уд./мин. Половое развитие по Таннеру — 1 (B1, P1).

Данные лабораторных исследований: гликированный гемоглобин — 8,6%, биохимический анализ крови — без особенностей. Результаты гормонального исследования — без отклонений. С-пептид — 2,92 нг/мл, инсулин — 16,31 мкЕ/мл. ОАМ-глюкоза — отр., кетоны — 0,5 ммоль/л. Консультация офтальмолога и невролога — без патологии. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами: KB= 10,5–11 лет.

С целью верификации диагноза пациентке назначен молекулярно-генетический анализ (в рамках программы «Альфа-Эндо»), по результатам которого в гене *HNF1A* в 3-м экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (с. 607 C>T) в гетерозиготном состоянии. Идентификация гена, понимание патогенетических механизмов данной формы сахарного диабета позволило провести верную коррекцию терапии пациентке, но также и маме пациентки.

Контактное лицо: Аракелян Рафаэл Исаакович, ассистент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, заведующий детским консультативно-диагностическим центром, врач — детский эндокринолог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, Ставрополь, Россия. Телефон: +7 (903) 440-67-66 e-mail: r.arakelyan20@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-5>

Клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной мутацией в гене NR0B1

Р.И. Аракелян^{1,2}, Р.А. Атанесян¹, Ф.Э. Хусеинова¹,
А.А. Джилешхова¹, Т.А. Углова², Г.А. Санеева¹,
А.П. Францева¹, Е.И. Андреева¹, И.А. Унанова¹,
Ф.М. Такушинова²

¹Кафедра эндокринологии
и детской эндокринологии с курсом ДПО
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница
им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя

Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (ХПНН) — этиологически гетерогенное заболевание, обусловленное дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников. Одной из редких причин развития данного заболевания у детей является X-сцепленная гипоплазия надпочечников, обусловленная мутацией в гене DAX1. Представители суперсемейства ядерных рецепторов NR0B1 (DAX1) и NR5A1 (SF-1) играют важную роль в развитии надпочечников и гонад и регуляции стероидогенеза. Мутации в гене DAX1 вызывают X-сцепленную врожденную гипоплазию надпочечников, возникающей в большинстве случаев в раннем детском возрасте и гипогонадотропным гипогонадизмом, проявляющимся в пубертатном периоде.

Мальчик 4 лет поступил в ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» в тяжелом состоянии с эпизодами гипогликемии до 1,3 ммоль/л. Проведено обследование для исключения гипогликемического синдрома. При осмотре обращала на себя внимание выраженная слабость, вялость, гиперпигментация кожных покровов.

Из анамнеза заболевания известно, что после перенесенной ротавирусной инфекции у ребенка впервые появились и стали нарастать жалобы на слабость, вялость, снижение аппетита, тяга к солёной пище (стал употреблять в большом количестве калмыцкий чай и солёные огурцы). В динамике присоединилась многократная рвота.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды — 2, в сроке 38 недель путем ОКС. Вес при рождении — 3200 г (SDS=-0,01), рост — 51 см (SDS=0,82). Наследственный анамнез: по эндокринопатиям не отягощен. У ребенка родная сестра здорова.

Объективно: общее состояние удовлетворительно, рост — 100 см (SDS=-1,33), вес — 13,3 кг, ИМТ=13,3 кг/м² (SDS ИМТ=-2,35). Телосложение нормостеническое, кожные покровы смуглые, без патологических высыпаний. Видимые слизистые бледно-розовой окраски, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Щитовидная железа без особенностей. АД 90/60 мм рт. ст., пульс 100 уд./мин. Половое развитие по Таннеру — 1 (B1, G1).

После получения результатов лабораторных анализов: нарушение электролитных показателей — гиперкалиемия до 6,5 ммоль/л, гипонатриемия — до 130 ммоль/л, глюкоза — 2,3–3,8 ммоль/л, в сочетании с клинико-анамнестическими и объективными данными привело к мысли о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности. В гормональном профиле: кортизол — 30 нмоль/л, ренин прямой >500,0 мкМЕ/мл, ДГЭА-с <0,1 мкг/дл (0,5–19,4), 17-ОПГ<0,03 нг/мл (0,20–0,80), тестостерон <0,087 нмоль/л (0,1–1,12). Показатели кальций-фосфорного обмена, тиреоидный статус — без особенностей. КТ надпочечников без признаков структурных изменений. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами: KV=3–3,5 года. В терапии назначены препараты гидрокортизона 6,25 мг/сутки (0,5 мг/кг/сутки), флудрокортизона — 0,1 мг/сутки.

С целью верификации диагноза пациенту назначен молекулярно-генетический анализ (в рамках программы «Альфа-Эндо»), по результатам которого в гене NR0B1 в 1-м экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr1:30309050C>T, с. X>X) в гомозиготном состоянии, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции p.Trp105Ter с глубиной покрытия 88х.

Для уточнения статуса (унаследован или возник *de novo*), проведено исследование биоматериала мамы ребенка, однако в гене NR0B1 в 1-м экзоне замена с.315G>A (p.Trp105Ter) не выявлена. Проведение генетического исследования отцу не удалось.

Данный случай показывает особенности течения ХПНН, ассоциированной с вариантом мутации в гене NR0B1 в 1-м экзоне, а также указывает на первостепенное значение молекулярно-генетического исследования в постановке диагноза.

Контактное лицо: Аракелян Рафаэл Исаакович, ассистент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, заведующий детским консультативно-диагностическим центром, врач —



детский эндокринолог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филлипского» г. Ставрополя, Ставрополь, Россия.
Телефон: 8 (903) 440-67-66
e-mail: r.arakelyan20@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-6>

Мутация в гене DNAJC3 у мальчика с врожденным гиперинсулинизмом

Р.А. Атанесян¹, Л.Я. Климов¹, А.В. Ягупова¹,
В.А. Курьянинова¹, Р.И. Аракелян¹, Е.С. Славичкая²,
Е.Е. Красильникова², Т.Б. Семенова²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

² ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», г. Ставрополь

За последние два десятилетия выявлен ряд врожденных нарушений метаболизма, обусловленных аномальным транспортом белков, которые приводят к болезням накопления эндоплазматического ретикулума. Одно из таких нарушений вызывают мутации в гене DNAJC3. В литературе описана дисфункция β-клеток с развитием гиперинсулинемической гипогликемии в раннем возрасте с трансформацией в сахарный диабет с дефицитом инсулина на втором десятилетии жизни, гипотиреоз центрального генеза и задержка роста, связанная с дефицитом соматотропного гормона.

К эндокринологу обратились родители мальчика 10 месяцев с жалобами: на низкие темпы роста, дефицит веса, низкие показатели глюкозы крови при хорошем самочувствии.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 4-х месяцев ребенок обследован в гастроэнтерологическом отделении по поводу дефицита веса, тогда впервые зафиксированы гипогликемические показатели. В возрасте 6 месяцев мальчик консультирован эндокринологом. При обследовании: глюкоза натощак — 2,34 ммоль/л, через 2 часа после еды — 3,5 ммоль/л. Консультирован генетиком: результаты цитогенетического анализа: 46, XY gh+, определение HLA-антигенов II класса — генотип риска развития целиакии HLA DQ2/DQ8 не обнаружен.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне УПБ с 34-й недели, 1 срочные роды. Вес при рождении — 3015 г, рост — 52 см, ОША — 8–9 баллов.

Генеалогический анамнез: не отягощен, брак не близкородственный.

Объективный статус: рост — 67,1 см (SDS роста=-4,25), вес — 7,1 кг, (SDS веса=-4,28) ИМТ — 15,5 кг/м² (BMI SDS=-2,37). Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно сухие. Дыхание

везикулярное. АД — 90/60 мм рт. ст., пульс — 128 в минуту. Щитовидная железа не увеличена, мягкой консистенции. Живот обычной формы, печень пальпаторно не увеличена. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, яички пальпируются в мошонке, 1-й стадии по Таннеру. Физиологические отправления не нарушены.

Амбулаторно выполнено обследование: глюкоза крови натощак — 2,2 ммоль/л, холестерин — 3,0 ммоль/л, глюкоза крови через 2 часа после еды — 2,7 ммоль/л, лактат крови натощак в норме, через 2 часа после еды — 3,45 (норма до 2,2). Гормоны крови: ТТГ — 10,47 мМЕ/л, СТ4 — 0,75 нг/дл, кортизол — 140 нмоль/л, инсулин натощак — 2,8 мкМЕ/мл, через 2 часа после еды — 2,1 мкМЕ/мл, С-пептид натощак — 1,0 нг/мл, через 2 часа — 0,852 нг/м, АКТГ — 8,51 пг/мл, ИФР — 1–48,4 нг/мл (15,0–189,0). В общем анализе мочи: кетонов и глюкозы в моче не обнаружено. УЗИ органов брюшной полости — без видимой структурной патологии. Рентгенография кистей с суставами — костный возраст соответствует 3 месяцам. Консультация невролога — без патологии. Пациенту назначена терапия левотироксином натрия 25 мкг по 1/2 т. утром за 60 мин. до еды.

В рамках проведенной телемедицинской консультации с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациенту назначена госпитализация для уточнения диагноза. В отделение эндокринопатий раннего возраста двукратно выполнена проба с голоданием. В результате выполненного обследования пациенту выставлен диагноз: врожденный гиперинсулинизм. **По результатам** лабораторного обследования гипопитуитаризм исключен. В отделение инициирована терапия диазоксидом с положительным эффектом.

Результаты молекулярно-генетического исследования панели «Сахарный диабет, тип MODY/Гиперинсулинизм» — мутации не выявлено. Далее выполнено секвенирование полного экзона — обнаружена мутация в гене DNAJC3 в 10-м и 9-м экзоне в гетерозиготном состоянии.

При поддержке фонда «Культура благотворительности».

Контактное лицо: Атанесян Роза Артуровна, доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, к.м.н., врач высшей категории, врач — детский эндокринолог ГБУЗ СК «КЭД» г. Ставрополя, Россия.

Телефон: 8 (928) 377-09-98

e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-7>

Семейный случай синдрома фон Гиппеля — Линдау

Р.А. Атанесян¹, Л.Я. Климов¹,
Е.А. Авакян¹, Т.М. Вдовина¹, Г.А. Санеева¹,
Е.И. Андреева¹, Н.Ю. Бекетова¹, Р.И. Аракелян¹,
Е.Е. Красильникова², М.А. Рубанова², О.А. Хохлова²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

² ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», г. Ставрополь

Феохромоцитома — опухоль из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, продуцирующая катехоламины. Феохромоцитомы в 35% случаев встречаются в рамках синдрома фон Гиппеля — Линдау, в 25% случаев при синдроме МЭН 2-го типа и в 14% — нейрофиброматозом 1-го типа. Феохромоцитома является причиной симптоматической артериальной гипертензии только у 0,5–2% детей. Необходимо отметить, что данное образование крайне редко диагностируется в детской практике, а в случае диагностики следует задуматься о связи с наследственными синдромами.

На приеме мальчик 11 лет с жалобами: на слабость, тошноту, периодически рвоту, эпизоды повышения АД до 160/80 мм рт. ст., наличие диагностированного образования в левом надпочечнике.

Анамнез заболевания: у пациента отмечалось повышение температуры тела до 40 градусов С, появилась боль в левом подреберье. Мальчик педиатром направлен на УЗИ почек, диагностирован пиелонефрит, назначена антибактериальная терапия. Проводимая терапия была неэффективна. Рекомендовано повторно выполнить УЗИ почек, в ходе которого в левом надпочечнике диагностировано образование (размерами 5×5×5,5 см, V=74 см³). Мальчик готовился к госпитализации в НМИЦДОГ им. Н.Н. Блохина (мама пациента в то же время находилась в стационаре НМИЦДОГ).

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне уреаплазмоза, 1 срочных родов.

Генеалогический анамнез: известно, что у мамы во время второй беременности с 28-й недели гестации диагностирована артериальная гипертензия (АГ), принимала гипотензивные препараты. Во время третьей беременности АГ отмечалась с 10-й недели гестации, по поводу чего пациентке было назначено обследование, в результате которого диагностированы образования в надпочечниках (2 месяцами ранее до обращения старшего сына), у бабушки по линии матери внутричерепная опухоль.

Объективный осмотр: рост — 159 см, вес — 50 кг, ИМТ — 19,8 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Кожные покровы смуглой

окраски, кофейные пятна по телу в количестве 4, умеренно влажные. АД — 103/63 мм рт. ст. (измерение выполнено 3-кратно). Щитовидная железа не увеличена. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, 3-я стадия по Таннеру (G3P3).

В НМИЦДОГ им. Н.Н. Блохина выполнено гормональное обследование: кортизол крови — 16,4 мкг/дл, норметанефрины повышены в 5 раз, метанефрины в суточной моче в норме. Пациент консультирован эндокринологом, назначен прием доксазозина в рамках предоперационной подготовки.

Выполнено оперативное лечение в объеме лапаротомии, адреналэктомии слева. По результатам гистологического исследования подтверждена феохромоцитома. Послеоперационный период протекал без осложнений, препараты глюкокортикоидов мальчик не получал.

Через 2 месяца после оперативного лечения выполнены электролиты крови, метанефрин и норметанефрин в суточной моче — без отклонений. В лаборатории НМИЦ эндокринологии в рамках программы «Альфа-Эндо» выполнено полное секвенирование экзона: так, в гене VHL, в 3-м экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, результаты МГИ позволили идентифицировать специфическую мутацию гена VHL. Верификация этого диагноза требует генетического тестирования данной мутации у всех членов семьи (в семье есть младший брат). Очевидно, что пациенты с верифицированным диагнозом фон Гиппеля — Линдау нуждаются в скрининге осложнений с целью предотвращения серьезных осложнений.

Контактное лицо: Атанесян Роза Артуровна, доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, к.м.н., врач высшей категории, врач — детский эндокринолог ГБУЗ СК «КЭД» г. Ставрополя, Россия.

Телефон: 8 (928) 377-09-98

e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-8>

Случай диагностики врожденного гипопитуитаризма на втором году жизни

Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, А.В. Ягупова,
В.А. Курьянинова, Г.А. Санеева, Р.И. Аракелян,
Л.С. Алавердян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

Врожденный гипопитуитаризм (ВГ) — редкое заболевание, клиническая картина которого



крайне неспецифична, что осложняет раннюю диагностику. ВГ — это жизнеугрожающее состояние, особенно в неонатальном периоде, именно поэтому своевременная верификация диагноза является актуальной проблемой. К тому же раннее начало терапии пациентов с ВГ улучшает прогноз и качество жизни.

На приеме мальчик с жалобами: низкие темпы роста и дефицит веса, периодическое снижение глюкозы крови.

Анамнез заболевания: впервые родители мальчика обратились к эндокринологу в возрасте месяца по рекомендации неонатологов. При обследовании диагностирована гипогликемия (глюкоза крови — 2,76 ммоль/л), выполнены гормоны ТТГ, СТ4 — без отклонений. В возрасте 2-х месяцев ребенок направлен на консультацию к генетику. В возрасте 6 месяцев ребенок госпитализирован в детское гастроэнтерологическое отделение ДГКБ им. Г.К. Филиппского с диагнозом: гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, повышенными значениями АСТ, АЛТ. В возрасте 1 года 6 месяцев обратились к эндокринологу Краевого эндокринологического диспансера по рекомендации гастроэнтеролога.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета, компенсированного гипотиреоза, от 1 срочных родов. Вес при рождении — 3770 г, рост — 53 см. В возрасте 2-х суток ребенок переведен в ОИТАР (нарастание симптомов ВЧГ, СДР 1-й степени, кефалогематома). В неонатальном периоде отмечались гипогликемия, повышение АСТ, АЛТ.

Генеалогический анамнез: отягощен, у мамы АИТ, у бабушки СД 2-го типа.

При осмотре: рост — 72,5 см (SDS L=-3,54), вес — 8,6 кг, ИМТ — 16,3 кг/м² (BMI SDS=-0,63). Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, влажные. Дыхание везикулярное. Щитовидная железа не увеличена. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, яички в мошонке не пальпируются, 1-й стадии по Таннеру (G1P1).

Пациенту назначено развернутое обследование: в биохимическом анализе крови: общий белок — 59 г/л, АСТ — 59 ЕД/л, глюкоза крови натощак — 3,0 ммоль/л, другие показатели без отклонений. Выполнены гормоны крови: ТТГ — 4,59 мМЕ/л, СТ4 — 0,61 нг/дл, С-пептид — 0,133 нг/дл, инсулин натощак — 1,2 мкМЕ/мл, кортизол — 245 нмоль/л, ФСГ — 0,51 мМЕ/мл, ЛГ — 0,1 мМЕ/мл, тестостерон — 0,1 нг/дл, пролактин — 475,5 мМЕ/мл, ИФР-1 — <15,0 нг/мл. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами: костный возраст равен 3–4 месяцам жизни. УЗИ органов мошонки — признаки двустороннего крипторхизма.

По результатам обследования заподозрен врожденный гипопитуитаризм, проведена телемедицинская консультация с ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии», пациенту была назначена госпитализация, в ходе которой диагноз был подтвержден и назначена терапия. Пациент получает левотироксин натрия, рекомбинантный гормон роста.

Через 7 месяцев после уточнения диагноза мальчик был госпитализирован в инфекционную больницу г. Ставрополя с признаками острой кишечной инфекции, на фоне чего отмечалась стойкая гипогликемия, кортизол крови — 50 нмоль/л. Пациенту рекомендовано применение гидрокортизона на постоянной основе. В настоящее время результаты молекулярно-генетического исследования в работе.

Таким образом, необходимо помнить, что сочетание гипогликемических состояний с затяжной желтухой, повышенными значениями печеночных трансаминаз в неонатальном периоде без очевидных причин, низкий темп роста и плохая прибавка в весе первые месяца жизни, очевидно, требует исключения врожденного гипопитуитаризма.

Контактное лицо: Атанесян Роза Артуровна, доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, к.м.н., врач высшей категории, врач — детский эндокринолог ГБУЗ СК «КЭД» г. Ставрополя, Россия.

Телефон: 8 (928) 377-09-98

e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-9>

Клинический случай синдрома Шерешевского — Тернера

**К.Р. Ахмедова, Н.У. Алимова, М.М. Махмудова,
А.С. Садикова, Ф.З. Юлдашева, Ф.Н. Сулейманова**

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр эндокринологии
имени академика Ё.Х. Туракулова,
Узбекистан, г. Ташкент

Синдром Тернера в среднем выявляется у 1:2500–1:5000 живорожденных девочек. В основе развития синдрома лежат цитогенетические нарушения, проявляющиеся полной или частичной моносомией хромосомы X (45, X), структурной перестройкой короткого или длинного плеча одной из X-хромосом, количественной перестройкой набора половых хромосом при ошибках в митозе (45, X/46, XX; 45, X/46, X (Xq); 46, Xi (Xq); 45, X/46, X, rX и др.). При этом 5% от общего числа больных с синдромом Тернера имеют мозаицизм при наличии хромосомы Y (45, X/46, XY) или транслокацию участка Y-хромосомы (гена *SRY* или *DYS14*) на хромосому X или аутосому.

Клиническое значение присутствия материала хромосомы Y заключается в наличии риска развития

неопластических процессов в дисгенетичных гонадах у больных с синдромом Тернера. Более 80% злокачественных опухолей яичников представлены образованиями неэпителиального генеза. Наиболее часто выявляют гонадобластомы, реже встречаются герминогенные опухоли, а также опухоли стромы полового тяжа. Герминогенные опухоли относятся к гормонопродуцирующим неоплазиям, поэтому симптомами их развития могут стать спонтанно начавшийся асимметричный рост молочных желез или, наоборот, маскулинизация наружных гениталий и усиленное половое оволосение.

Мы наблюдали следующий случай синдрома Тернера — пробанд, девочка М. 08.06.2005 г.р. с тетей обратились к генетику с жалобами на низкий рост, аменорею, отсутствие молочных желез.

Из анамнеза: девочка от вторых родов, второй беременности (первые роды завершились рождением здорового мальчика). Родители молодые, соматически здоровы; не состоят в родстве; условия труда не связаны с вредными производственными факторами. Беременность протекала на фоне острой респираторной вирусной инфекции и стресса. Беременность закончилась срочными родами на сроке 39–40 недель гестации, в головном предлежании плода. Масса тела ребенка при рождении 3500 г. Закричала сразу, кормление с первого дня, сосание активное. Перенесенные заболевания вирусный гепатит А, ветряная оспа. С 13 лет родители обратили внимание на ЗПР, ЗФР, но к врачам не обращались и надлежащего лечения пробанд не получала, так как не было возможности. Общее состояние удовлетворительное, телосложение гиперстеническое. Кожа сухая, на коже по всему телу множество родимых пятен. Короткая, широкая шея, низкий рост волос на шее, ушные раковины деформированные, низкопосаженные. Грубые черты лица: массивная нижняя челюсть, глазной гипертелоризм, большой широкий нос, высокое небо. Широкая грудная клетка, сосочный гипертелоризм, брахидактилия, деформация пальцев, неправильный рост пальцев на нижних конечностях. Задержка полового развития: молочные железы отсутствуют, вторичное оволосение отсутствует. Фактический рост — 142 см, Фактический вес — 48,6 кг. Индекс массы тела — 24,1.

Материалы и методы

Для диагностики и подтверждения диагноза мы использовали комплексное клинико-генеалогическое и цитогенетическое обследование с использованием параклинических и инструментальных методов. Клиническое и медико-генетическое консультирование осуществлено врачом-генетиком, кариотипирование проведено в генетической лаборатории РСНПМЦ эндокринологии. Для кариотипирования использовали метафазные хромосомы из ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови пробанда, полученные согласно стандартной методике,

с последующим окрашиванием хромосом. Идентификацию хромосом осуществляли в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN (An International System for human Cytogenetic Nomenclature, 2016).

Для Fish-диагностики исследованы интерфазные ядра, выделенные из лимфоцитов периферической крови пробанда, с использованием ДНК-зондов, комплементарные к участкам хромосом, исследуемого материала.

Результаты исследования

На кариограмме пробанда М. GTG-методом окрашивания хромосом во всех проанализированных метафазных пластинках выявлено 46, X0+mar, что говорит о кариотипе с маркерной хромосомой неизвестного происхождения. Результаты FISH-диагностики показал, что X хромосома имела 1 зелёный сигнал, Y хромосома — 1 красный сигнал, что также свидетельствовало о том, что в интерфазных ядрах выявлены XY хромосомы.

При исследовании гормонального фона пробанда выявлено, что тиреотропный гормон (ТТГ) — 2,09 (норма 0,46–4,7 mIU/ml), свободный трийодтиронин (св. Т3) — 6,62 (норма 4,3–8,1 pmol/L), свободный тироксин (св. Т4) — 18,7 (норма 10,0–28,2 pmol/L), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) — 98,8 (норма 51–321 мкг/дл), 17-оксипрогестерон — 0,619 (норма 0,6–2,3 нг/мл), тестостерон — 0,682 (норма 0,2–2,67 pmol/l), альдестерон — 101,6 (норма 70–300 pg/mL), кортизол — 516 (норма 123–626 pmol/l), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — 240,5 (норма 75–850 нг/мл), что свидетельствует о норме. При этом фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) повышен до 77,7 (норма 5,14–23,4 mIU/ml), Лютеинизирующий гормон (ЛГ) повышен до 21,0 (норма 0,83–15,5 mIU/ml), прогестерон снижен до 3,64 (норма 4,53–52,9 pmol/l), эстрадиол снижен до 36,773 (норма 120–738 pmol/L), антимюллеров гормон снижен до 0,083 (норма 1,135–11,46 нг/мл), адренокортикотропный гормон (АКТГ) повышен до 76,2 (норма 6–48 pg/mL), соматотропный гормон (СТГ) снижен до 0,2 (норма 0,3–10,8 нг/мл). Данная картина также характеризует клинические признаки данного синдрома.

По данным УЗИ органов малого таза — инфантильная матка III ст., по данным МРТ органов малого таза — признаки гипоплазии матки I ст., по данным МРТ головного мозга — признаки умеренной атрофии больших полушарий в лобно-теменно-височной области. Умеренное уменьшение объема гипофиза по данным рентгенографии кисти — костный возраст соответствует 13–14 лет. Зоны роста открыты.

Таким образом, клинические проявления рассматриваемого синдрома у пробанда в целом соответствуют картине, описанной в литературе. Гормональными маркерами у пробанда с СТ является

повышение уровней ФСГ и ЛГ с одновременным снижением уровней эстрадиола, АМГ и свободного тироксина. Данные УЗИ органов малого таза демонстрируют уменьшение размеров матки и придатков (по литературным данным наибольшее уменьшение у мозаиков с Y-хромосомой) по сравнению со здоровыми девушками того же возраста из популяции. В связи с высоким риском малигнизации дисгенетичных гонад обнаружение хромосомы Y в кариотипе у больных с женским фенотипом является абсолютным показанием к двусторонней гонадэктомии.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-10>

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный дефектом гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GNRHR) (клинический случай)

Н.В. Богдановская¹, Т.Е. Таранушенко², Н.Г. Киселева²

¹ КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 5», г. Красноярск

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм развивается вследствие нарушений секреции гонадотропных гормонов или гонадотропин-рилизинг-гормонов. Одним из этиологических факторов данной патологии рассматривается мутация генов. Клиническая

картина заболевания вариабельна, зависит от вида мутации и уровня повреждения гипоталамо-гипофизарной оси. Ген рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GNRHR) определяет чувствительность рецепторов гонадотрофов аденогипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону, результатом молекулярного дефекта является формирование полного или частичного гипогонадотропного гипогонадизма, в большинстве случаев не сопровождающегося нарушением обоняния.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 17,5 года, обратился к андрологу с жалобами на слабую потенцию, лабораторно выявлен низкий уровень тестостерона, подтвержденный повторным исследованием анализа крови, юноша направлен на дальнейшее обследование к детскому эндокринологу.

Из анамнеза: родился доношенным, от первой физиологической беременности, с массой 3870 г, длиной тела 55 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний: ППЦНС с гипертензионным синдромом, конъюгационная желтуха, анемия, ветряная оспа, частые ОРВИ, рецидивирующий хронический тонзиллит, острая левосторонняя нижнедолевая пневмония.

Клинически при осмотре: физическое развитие среднее гармоничное (рост — 181 см, вес — 65 кг, ИМТ — 19,8), телосложение нормостеническое, мускулатура развита слабо, женоподобные черты лица. Стигмы дисэмбриогенеза единичные, не грубые. Обоняние сохранено. Половое развитие $Ax_3 P_4 L_1 V_2 F_0$. Тестикулы в мошонке, правое — 17 мл, левое — 15 мл.

4. Осмотр дерматолога/венеролога

Проведено ПЦР-исследование, исключены инфекции половых путей (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, трихомониаз).

На основании клинико-anamnestических данных и результатов проведенного обследования

Результаты обследований

1. Лабораторные исследования

Показатель	Результат	Норма	Результат	Норма
Тестостерон общий, нмоль/л	1,17	8,9–42,0	0,88	5,12–27,55
ЛГ, мМЕ/мл	0,82	0,8–7,6	0,82	0,78–4,93
ФСГ, мМЕ/мл	0,48	0,80–11,5	0,92	0,49–9,98
ГСПГ, нмоль/л	58,2	13,0–71,0		
Эстрадиол, пмоль/л	93,60	0,0–206,0	38,0	0–182
ТТГ, мкМЕ/мл	3,425	0,350–4,940		
св. T_4 , пмоль/л	18,3	9,8–22,0		
св. T_3 , пмоль/л	7,56	2,7–8,7		
Пролактин мМЕ/л	370,88	72,0–408,0	427,36	72,0–408,0

Проба с хорионическим гонадотропином (3-дневная)	Тестостерон общий, нмоль/л		Норма
	до введения ХГ	после введения ХГ	
	1,5	32,81	

2. Инструментальные исследования

Обследование	Результат
УЗИ мошонки	Яички в мошонке, объём правого яичка — 17,0 мл, левого яичка — 15,3 мл; структурных изменений нет, гроздьевидное венозное сплетение — вены в пределах нормы, слегка извиты, в умеренном количестве выше яичка
УЗИ щитовидной железы	Объём ЩЖ = 13,21 мл (норма до 25,0 мл), экзогенность средняя, в паренхиме обеих долей визуализируются множественные округлые анэхогенные образования диаметром от 1,0 мм до 3,5 мм, с четкими ровными контурами, с точечными гиперэхогенными включениями (гипертрофированные фолликулы)
МРТ гипофиза	Гипофиз расположен обычно, структура его однородная, контуры четкие, ровные; размеры гипофиза: сагиттальный — 1,0 см; вертикальный — 0,5 см; фронтальный — 1,1 см; после введения контрастного вещества отмечается однородное повышение сигнала от аденогипофиза, очагов патологического контрастирования в его структуре не отмечается
КТ надпочечников	Положение, форма и структура надпочечников не изменены

3. Генетические исследования

Обследование	Результат
Цитогенетическое исследование	Кариотип 46, XY, нормальный мужской
Молекулярно-генетическое обследование (выполнено в рамках программы «Альфа-Эндо»)	В гене GNRHR (NM_000406.3) выявлены гетерозиготные варианты с.416G>A: p.R139H (rs104893842; HGMD: CM012141; описан; патогенный) и с.785G>A: p.R262Q (rs104893837; HGMD: CM970687; описан; патогенный)

выставлен диагноз: **врождённый изолированный парциальный гипогонадотропный гипогонадизм вследствие мутации в гене GNRHR.**

Пациенту назначена заместительная гормональная терапия тестостероном (накожный гель, по 5 г в сутки, ежедневно) с достижением положительного клинического эффекта в виде купирования эректильной дисфункции. В гормональном анализе крови спустя 3 месяца терапии уровень тестостерона увеличился до 14,4 нмоль/л (8,9–42), показатели ЛГ — 2,71 мМЕ/л (0,78–4,93), ФСГ — 3,36 мМЕ/л (0,49–9,98). Юноша переведён во взрослую сеть с рекомендациями по продолжению заместительной терапии андрогенами.

Заключение

В рассмотренном примере проявления гипогонадотропного гипогонадизма имели субклинический характер и характеризовались отсутствием оволосения на лице, недостаточно развитым мышечным корсетом, снижением либидо, эректильной дисфункцией. Проведение молекулярно-генетического исследования и своевременная верификация нарушений в гипоталамо-гипофизарной-гонадной оси уточнить диагноз, начать заместительную терапию и снизить риски нарушений репродуктивной функции.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-11>

Псевдогипопаратиреоз 1А: описание клинического случая

Н.Н. Бочарникова¹, Л.А. Шапкина², Т.Г. Васильева³,
С.В. Ремез³

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток

² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

³ ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», г. Владивосток

Введение

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — группа редких наследственных заболеваний, обусловленных резистентностью к паратгормону (ПТГ). К характерным особенностям фенотипа при ПГП относят ожирение, низкий рост, брахидактилию, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, нейропсихический дефицит, но они наблюдаются не всегда. Также для ПГП характерна мультигормональная резистентность с развитием гипотиреоза, гипогонадизма, дефицита гормона роста, сахарного диабета 2-го типа.

Описание клинического случая

У мальчика в возрасте 3,6 года впервые ночью возник приступ тонических судорог с шумным дыханием с удлиненным выдохом. В анамнезе у ребенка — раннее развитие ожирения, задержка речевого развития. По результатам обследования по месту жительства диагностирована пневмония, аффективно-респираторные приступы. При ретроспективном анализе выписного эпикриза — гипокальциемия 1,2 ммоль/л (2,2–2,7). Диагноз эпилепсии был исключен по результатам ЭЭГ мониторинга сна и бодрствования.



В 4,3 года — повторный эпизод тонических судорог с потерей сознания, стридором, ларингоспазмом. Консультирован педиатром, детским эндокринологом «ККЦ СВМП». По данным обследования: кальций крови — 1,3 ммоль/л (2,2–2,7), фосфор крови — 3,99 ммоль/л (1,05–1,8); паратгормон — 1400 пг/мл (15–65); витамин D25(OH) — 31,7 нг/мл; ЩФ — 172 ЕД/л (30–120). Заподозрен синдром Олбрайта, начата терапия карбонатом кальция 400 мг/сут и альфакальцидолом 0,25 мкг/сут. Через месяц терапии кальций крови — 1,7 ммоль/л (2,2–2,7), фосфор — 2,88 ммоль/л (1,05–1,8); уменьшение нарушений дыхания. Далее лечение было самостоятельно отменено, мама ребенка от дальнейшего обследования отказалась. Без терапии у ребенка трижды в течение месяца приступы тонических судорог с ларингоспазмом, снижение уровня кальция крови до 1,3 ммоль/л. Прием препаратов кальция возобновлен. В 4,9 лет пациент впервые обследован в отделении эндокринологии ККБ № 2: кальций ионизированный — 0,64 ммоль/л (1,13–1,31); кальций общий — 1,73 ммоль/л (1,13–1,31); фосфор — 3,3 ммоль/л (0,81–1,45); паратгормон — 900,1 пг/мл (12–95). Фенотип пациента был типичным для наследственной остеодистрофии Олбрайта: ожирение (SDS ИМТ=3,1), лунообразное лицо, короткая шея, эктопическая кальцификация (левое предплечье, правая пяточная область), задержка нервно-психического развития, брахидактилия. Низкорослость отсутствовала (SDS роста = -0,1). При скрининге осложнений гипокальциемии выявлен синдром Фара (КТ головного мозга — кальцинаты базальных ганглиев, лобных долей). Также диагностирована резистентность к ТТГ (ТТГ=8,83 мМЕ/л (0,2–3,2), св. Т4=9,58 пмоль/л (10–27). Совокупность полученных данных позволяла предположить ПГП 1а. Тяжелая гипокальциемия при поступлении купирована внутривенным введением хлорида кальция. Далее назначена терапия альфакальцидолом 0,5 мкг/сут, тироксином 25 мкг/сут с достижением целевых уровней св. Т4, кальция крови. Образец крови ребенка направлен на диагностику в рамках программы «Альфа-Эндо». По данным молекулярно-генетического исследования в гене GNAS методом прямого секвенирования выявлен гетерозиготный вариант с.1024C>T р.R342X, описан при псевдогипопаратиреозе 1а типа (OMIM#139320). Родители ребенка от проведения генетического исследования отказались.

Заключение

Описан подтвержденный случай ПГП 1а типа. Генетическая гетерогенность заболевания, вариабельность клинических и биохимических нарушений могут затруднять своевременную диагностику и делают установление молекулярно-генетического диагноза решающим для пациента.

Ключевые слова: гипокальциемия, судорожный синдром, псевдогипопаратиреоз, наследственная остеодистрофия Олбрайта

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-12>

Новая гетерозиготная мутация в гене ACAN, приводящая к возникновению семейной низкорослости. Клинический случай

Э.Б. Бричева, Е.В. Нагаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

В последнее время активное развитие технологией высокопроизводительного секвенирования, применение WES (Whole Exome Sequencing) в генетической диагностике привело к увеличению случаев обнаружения патогенных вариантов гена ACAN у пациентов с патологией роста, однако семейные случаи остаются крайне редкими.

Клинический случай

Пациент В., 02.03.2012 г.р., впервые обратился в НМИЦЭ в сентябре 2016 года (в возрасте 4 лет 6 мес) с жалобами на низкий рост (SDS роста: -2,26). По результатам обследования (ИФР-1 — 169,1 нг/мл (8,0–290,0), отставание костного созревания на 1 год; максимальный СТГ на пробе с клонидином 10,2 нг/м) СТГ-дефицит исключен. Из анамнеза: мальчик от 3-й нормально протекавшей беременности, 3 срочных родов. Масса тела при рождении 2910 г (SDS: -1,57), длина тела 48 см (SDS: -1,47). Наследственность отягощена по низкорослости: рост отца — 146 см, минимальный рост мужчин по отцовской линии 146 см, женщин — 138 см. В июле 2010 года (в возрасте 10 лет) в НМИЦЭ впервые была обследована старшая сестра пробанда. В гормональном профиле нормальный уровень ИФР-1 — 163,5 нг/мл, костный возраст (КВ) соответствовал хронологическому, МРТ головного мозга — без патологии. На основании задержки роста (SDS роста: -2,52), низких максимальных значений СТГ в ходе стимуляционных проб (9,4 нг/мл на пробе с клофелином, 2,1 нг/мл — с инсулином) был диагностирован изолированный СТГ-дефицит. Заместительную терапию гормоном роста (ГР) получала в течение 5 лет с незначительным ростовым эффектом (Δ SDS: +0,12; +26,3 см), конечный рост составил 147,4 см при среднеродительском 151,5 см. Остальные члены семьи пациента здоровы, рост матери 168 см, старшего брат — 175 см.

Пациент регулярно наблюдался по месту жительства, однако, учитывая сохраняющиеся низкие темпы роста, был повторно госпитализирован в НМИЦЭ в августе 2022 г. (10 лет 5 мес.). При объективном осмотре рост 126 см, SDS роста: -2,06, скорость роста: 4,61 см/год, Таннер 1. Уровень

ИФР-1 нормальный — 271,8 нг/мл, сохранялось отставание КВ от хронологического на 1 год 3 мес. В связи с семейной низкорослостью, наблюдающейся как минимум в четырех поколениях, пробанду и его отцу было проведено полное секвенирование экзома: у обоих в гене *ACAN* в 10-м экзоне был обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (с.1828С>Т) в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции (p.Gln610Ter). Принимая во внимание результаты лечения соматропином сестры пробанда, а также учитывая благоприятный ростовой прогноз (163–164 см по TW), соответствующий генетически прогнозируемому, хорошие допубертатные темпы роста, от заместительной терапии ГР было решено воздержаться и оставить пациента на динамическом наблюдении.

Заключение

Агрекан представляет собой крупный протеогликан, сульфатированный хондроитином, который играет решающую роль в формировании хрящевой пластинки роста.

Мутации в гене *ACAN* приводят к возникновению различных форм низкорослости, тяжесть состояния напрямую зависит от степени вовлеченности зоны роста. Ранее были описаны единичные случаи ростостимулирующей терапии ГР пациентов с гетерозиготной мутацией в гене *ACAN*, однако ее результаты неоднозначны, достоверных сведений об эффективности и универсальности такого лечения у данных пациентов нет.

Контактное лицо: Бричева Элла Байзетовна, клинический ординатор института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (928) 466-25-55

e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-13>

Семейный случай сахарного диабета типа MODY3: модификация сахароснижающей терапии

Э. Б. Бричева, Н.А. Зубкова, Л.И. Ибрагимова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сахарный диабет (СД) типа MODY3 обусловлен мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), характеризуется дебютом в молодом возрасте (редко до пубертата), прогрессирующим снижением инсулиновой секреции, риском развития микро- и макрососудистых осложнений. В зависимости от экспрессии гена фенотип заболевания в каждом случае будет иметь

отличительные черты. Пациентам с мутациями в гене *HNF1A* ошибочно может быть установлен СД 1-го типа, назначена инсулинотерапия. Подтверждение молекулярно-генетической природы заболевания позволяет назначить патогенетическое лечение. Представлен клинический случай раннего дебюта MODY3, успешного назначения препаратов сульфонилмочевины ребенку и его матери со стажем СД и инсулинотерапии 15 лет.

Клинический случай. Пробанд, девочка 8 лет с ожирением (SDS ИМТ 2,6). В 5 лет выявлена глюкозурия, в 6 лет НвА1 с 6,6%, нарушение толерантности к углеводам (НТГ). В 7,5 года НвА1 с 8,1%, гликемия натощак 6,6 ммоль/л. Специфические панкреатические аутоантитела отрицательные: IA2 0,2 МЕ/мл, GAD 1,63 МЕ/мл, IAA 2,2 ЕД/мл, ICA 0,14 МЕ/мл. В 7,9 года гипергликемия до 16 ммоль/л, НвА1 с 8,8%. Проба с жидким завтраком: выявлен СД (глюкоза 0 мин — 5,4, 60 мин 12,9, 120 мин 14 ммоль/л), базальная секреция инсулина и С-пептида сохранена (0 мин: инсулин 4,97 мкЕ/мл, С-пептид 2,11, 60 мин инсулин 60,3 мкЕ/мл, С-пептид 7,7, 120 мин инсулин 32,7 мкЕ/мл, С-пептид 7,1 нг/мл). При обследовании в 8,2 года глюкоза натощак 7,33 ммоль/л, инсулин — 28,21 мкЕ/мл, С-пептид — 3,46 нг/мл, НОМА 9,2. Колебания гликемии в течение дня от 8,4 до 15,9 ммоль/л. На фоне терапии гликлазидом в дозе 30 мг и метформинном 500 мг/сут показатели гликемии стабильны в целевом диапазоне.

Мать, 27 лет, ИМТ 24,2 кг/м². Гипергликемия 12 ммоль/л выявлена случайно в 12 лет, без клинических признаков СД. Инициирована базис-болюсная инсулинотерапия. Беременность пробандом на фоне инсулинотерапии, неудовлетворительная компенсация (гликемия до 15 ммоль/л), роды на 35-й неделе. При рождении 2500 г (SDS: 0,24), длина тела 52 см (SDS: 2,47).

В 27 лет инсулинотерапия 0,6 Ед/кг/сут, НвА1 с 11,7%, С-пептид 1,81 нг/мл. Выявлены сосудистые осложнения: дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма, нефропатия в стадии МАУ (МАУ 23,89 мг/моль), диабетическая ретинопатия. В стационаре переведена на терапию гликлазидом 120 мг и пролонгированным инсулином гларгин 18 Ед на ночь с положительным эффектом.

Бабушка по линии матери, 51 г., ИМТ 27 кг/м². Сахарный диабет установлен в 40 лет, инициирована инсулинотерапия 0,7 Ед/кг/сут. В 50 лет гангрена стопы (ампутация 8 пальцев), нефропатия, ретинопатия, полинейропатия.

Прабабушка по линии матери: СД с 50 лет, гангрена стопы. Умерла от осложнений СД в возрасте 63 лет.

У пробанда и его матери выявлена гетерозиготная мутация p.Arg203Cys в гене *HNF1A*.



Заключение

Описанные случаи MODY3 расширяют наши представления об одном из наиболее частых типов MODY и создают предпосылки для усовершенствования его диагностики и терапии, генетического консультирования и разработки патогенетических подходов к лечению.

Контактное лицо: Бричева Элла Байзетовна, клинический ординатор института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (928) 466-25-55

e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-14>

Сложности дифференциальной диагностики образований яичек из стероидогенных клеток у пациента с поздней манifestацией X-сцепленной адренолейкодистрофии

Э.Б. Бричева, Н.Ю. Калининко, С.Р. Еникеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Адренолейкодистрофия (X-АЛД) — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней, обусловленное мутацией гена ABCD1, который кодирует трансмембранный белок ALDP. В результате нарушения синтеза ALDP изменяется транспорт одноцепочечных жирных кислот в пероксисомы, что сопровождается снижением расщепления жирных кислот. Нерасщепленные жирные кислоты вместе с эфирами холестерина накапливаются в клетках нервной системы, корковом веществе надпочечников, яичках, приводя к дегенерирующим процессам (демиелинизации, повреждению клеток надпочечников, яичек).

TART (testicular adrenal rest tumors) — доброкачественные образования яичек, формирующиеся из плюрипотентных стероидогенных клеток яичка, которые гиперплазируются при длительном воздействии высоких концентраций АКТГ. TART является частым проявлением ВДКН, тогда как при других формах первичной надпочечниковой недостаточности имеются лишь единичные описания. В связи с единством происхождения андрогенпродуцирующих клеток яичек и надпочечников гистологически дифференциальная диагностика «Лейдигом» и TART затруднена, что нередко приводит к ошибочной диагностике «Лейдигомы» у пациентов с TART.

Клиническая картина: мальчик Н., 03.11.2006 г.р., направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 15 лет в связи с отсутствием прогрессии развития вторичных половых признаков. Наследственный анамнез не известен в связи с тем, что ребенок усыновлен. Известно, что в раннем возрасте проведена орхэктомия левого яичка по поводу перекрута и некроза. В возрасте 13 лет обратился к урологу с жалобами на боли в паховой области. По данным УЗИ органов мошонки в правом яичке выявлено образование с нечеткими контурами, диаметром до 1,5 см; выполнено его удаление. По результатам гистологического исследования: доброкачественная опухоль яичка, вероятнее опухоль из клеток Лейдига.

При осмотре физическое развитие без особенностей: рост 168 см, SDS роста: -0,59, вес: 50,6 кг, SDS ИМТ: -1,4, отмечена выраженная гиперпигментация кожных покровов с акцентированностью в области мелких суставов, локтей и коленей. Половое развитие по Таннеру: G 4, P 3, правое яичко в мошонке, объем 4–5 ml. По данным лабораторного обследования: выявлен низкий уровень кортизола 171,8 (150–630) при значительно повышенном уровне АКТГ >2000 пг/мл, показатели ренина и электролитов крови в пределах референсных значений, на основании чего установлен диагноз «Первичная изолированная глюкокортикоидная недостаточность (ПИГН)». Также в анализах выявлены высокие уровни ЛГ 84 Ед/л, ФСГ 84 Ед/л, при сниженном уровне тестостерона (0,5 нмоль/л), на основании чего установлен диагноз «гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ)».

ПИГН как проявление изолированного дефицита гдюкокортикоидов 1-го или 2-го типа были исключены, учитывая сочетание с ГГ у пациента. ПИГН может быть компонентом АПС 1-го типа, синдрома Олгроува (триплет А), однако других проявлений данных синдромов у пациента выявлено не было. Также развитие ПИГН возможно при начальных проявлениях адренолейкодистрофии или поздней манифестации врожденной гипоплазии надпочечников. С целью верификации диагноза пациенту проведено генетическое исследование (панель «Надпочечниковая недостаточность»), по результатам которого выявлена гемизиготная мутация p.Gly677Asp в гене ABCD1, что позволило установить периферический вариант X-АЛД.

Поздняя диагностика ПИГН, а также отсутствие клинических признаков гиперпродукции тестостерона в момент установления диагноза «Лейдигомы» позволило предположить, что у пациента был удален TART.

Заключение

При выявлении образования яичек стероидогенного происхождения с целью дифференциальной диагностики TART и «Лейдигомы» необходимо исключать наличие ПИГН, которая может длительно

протекать без явных клинических проявлений. Правильная постановка диагноза позволит избежать проведение хирургического лечения, которое не показано при начальных формах TART.

Контактное лицо: Бричева Элла Байзетовна, клинический ординатор института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (928) 466-25-55

e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-15>

Роль молекулярно-генетических исследований при диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза у детей

Д.Н. Бровин, Н.А. Зубкова, А.В. Бессонова,
А.В. Аникиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) крайне редко встречается в детском возрасте (2–5: 100000). Наибольшее число наблюдений описано в клинике Мейо — 52 случая с 1970 по 2000 г. (30 лет). А. В. Гостимский и соавт. сообщают о 15 пациентах за 44 года (с 1973 по 2017 г.). Недостаточный опыт лечения таких пациентов, несвоевременная диагностика зачастую приводит к необратимым последствиям и ранней инвалидизации.

Цель: улучшение диагностики и результатов лечения детей с первичным гиперпаратиреозом.

Материалы и методы

За период 2016–2022 гг. оперированы 28 пациентов с ПГПТ в возрасте от 9 до 17 лет, из них 11 мальчиков и 17 девочек. Всем детям выполнено комплексное обследование, которое включало, помимо общеклинических методов, лабораторно-инструментальные исследования, принятые для диагностики первичного гиперпаратиреоза и его осложнений. Кроме этого, всем детям было выполнено молекулярно-генетическое исследование (NGS-панель «Гиперпаратиреоз»).

Результаты

В 35,7% ($n=10$) диагностирована висцеральная форма, проявлявшаяся гиперкальциемией, по УЗИ — различной степени изменениями мочевого пузыря, желчнокаменная болезнь, гастродуоденит. В 14,2% ($n=4$) верифицирована костная форма ПГПТ, которая манифестировала болью в ногах, нарушениями походки, деформациями конечностей, переломами при отсутствии

висцеральной симптоматики. Рентгенологически выявлены варусные и вальгусные деформации, артроз, остеопороз, остеопения, мышечная дистрофия. При денситометрии отмечалось снижение костной плотности. У 35,7% пациентов ($n=10$) имелась смешанная костно-висцеральная форма. Бессимптомный гиперпаратиреоз отмечался у трех пациентов (10,7%), у одного ребенка заболевание протекало в виде длительного субфебрилитета.

По данным морфологического исследования у 27 пациентов заболевание обусловлено солитарной аденомой ПЩЖ, у одного ребенка — аденокарциномой.

По данным молекулярно-генетического исследования у 4 пациентов (14,2%) выявлены мутации в гене *MEN1*, у одного пациента выявлена мутация в гене *RET*, у одного — мутация в гене *CDC73*. У остальных детей по итогам секвенирования патологически значимых изменений выявлено не было. Опираясь на данные топического обследования и молекулярно-генетического анализа, нами были выполнены следующие виды операций. У пациентов с МЭН1 была выполнена ревизия и удаление измененных и неизмененных околощитовидных желез, в двух случаях из 4 удалось имплантировать неизмененные паращитовидные железы в мышцы предплечья.

У одного пациента с мутацией в гене *RET* и медулярным раком щитовидной железы выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией и удалением аденомы околощитовидной железы. Двум детям с интратиреоидными аденомами выполнили гемитиреоидэктомию.

При отсутствии известных мутаций выполнялось только удаление аденомы околощитовидных желез. В одном случае рака околощитовидной железы у девочки с мутацией *CDC73* из-за распространенности процесса была сделана гемитиреоидэктомия, центральная лимфодиссекция с частичным иссечением клетчатки и мышц шеи.

Заключение

Таким образом, на хирургическую тактику существенно влияет не только топическая верификация, но и в большой степени результаты молекулярно-генетического исследования, что позволяет считать его необходимым при подготовке пациента к операции.



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-16>

Эффективность лечения лираглутидом в течение 6 месяцев у пациентки с морбидным ожирением и высокой коморбидностью

Ю.В. Бурмицкая*, О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков,
О.Б. Безлепкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Морбидное ожирение ассоциировано с высоким риском метаболических и фатальных осложнений. Консервативное лечение данной формы ожирения отличается низкой эффективностью. На сегодня препарат лираглутид доказал хороший результат снижения массы тела. Однако его применение в терапии морбидных форм ожирения недостаточно освещено в литературе.

Клинический случай

Пациентка Б. в 15 лет впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на избыток веса, отсутствие менструаций, одышку в покое и при минимальной физической активности, храп во сне с эпизодами остановки дыхания, дневную сонливость, фурункулез.

Из анамнеза: при рождении масса тела 3200 г, длина тела 52 см. Избыточная масса тела с 3 лет быстро прогрессирующего характера (15–20 кг/год), на фоне нерационального питания, низкой физической активности, хороших темпов роста. Наследственный анамнез отягощен по морбидному ожирению и СД 2-го типа по линии отца.

Объективно: рост 158,1 см, масса тела 213,9 кг, SDS ИМТ: +5,36, акантоз кожных складок, тонкие стрии на теле, «климактерический горбик», подкожно-жировая в виде «фартука». Половое развитие Таннер 4, менструация однократно в 13 лет. Пульс 100 уд./мин; артериальное давление 130/90 мм рт. ст.

Диагностировано морбидное ожирение (SDS ИМТ: +5,36), осложненное инсулинорезистентностью, жировым гепатозом, артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) — 108 эпиз/ч); вторичной аменореей. Проведено полное экзомное секвенирование: патогенных и вероятно патогенных вариантов не выявлено. Рекомендована терапия: биспролол 5 мг, периндоприл 5 мг, метформина гидрохлорид 2000 мг/сутки, СиПАП-терапия. Рекомендации строго не выполнялись.

Через 8 месяцев: масса тела 222,4 кг (SDS ИМТ: +5,36). Диагностированы полинейропатический синдром, желчнокаменная болезнь,

вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D. Терапия дополнена препаратами урсодезоксихолевой кислоты, колекальциферола, карбоната кальция. На фоне СиПАП-терапии достигнута ремиссия (ИАГ — 0,9 эпиз/час), отсутствует дневная сонливость. На фоне антигипертензивной терапии отмечается стабильная нормотензия.

Учитывая наличие морбидного ожирения с множественными метаболическими осложнениями, заверченный рост, рефрактерность к ранее проводимой терапии, рекомендовано хирургическое лечение. Однако при осмотре хирургом ввиду ригидности и отежности передней брюшной стенки проведение бариатрической операции отложено. Рекомендовано снижение массы тела на 5–10%. К терапии добавлен лираглутид 3 мг («Саксенда»). Через 6 месяцев терапии лираглутидом получен выраженный положительный эффект в виде снижения аппетита, появления чувства насыщения, расширения двигательной активности, снижения массы тела на 35 кг (16% от исходной массы тела), возобновления самостоятельного менструального цикла. Текущий вес составляет 187 кг, SDS ИМТ: +5,24. Диспепсические побочные эффекты отмечались в начале терапии при титрации дозы препарата.

Заключение

Проведенное консервативное лечение лираглутидом морбидного ожирения у подростка привело к значительному снижению массы тела и компенсации сопутствующих метаболических осложнений, а также снижению анестезиологического риска для возможности проведения бариатрической операции.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-17>

Клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности с изолированным дефицитом глюкокортикоидов и синдромом АКГГ-резистентности

Т.В. Варламова

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

Надпочечниковая недостаточность (НН) — синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников. Клинические симптомы НН не имеют специфических признаков и могут проявляться приступами гипогликемии, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением аппетита и массы тела, повторной рвотой, диареей на фоне заболеваний, сопровождающихся

лихорадкой, судорожным синдром, низким АД, тягой к соленой пище. Единственным патогномичным симптомом является гиперпигментация кожи и слизистых оболочек вследствие влияния высокого уровня АКТГ на меланокортиновые рецепторы 1-го типа (MC1R) в меланоцитах кожи. Среди редких наследственных вариантов НН есть семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит (СИДГ), обусловленный дефектами генов MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN. СИДГ проявляется изолированным дефицитом кортизола при нормальной минералокортикоидной функции с резистентностью коры надпочечников к действию АКТГ в виде тяжелых гипогликемии с неонатального периода, частых инфекционных заболеваний, гиперпигментацией кожи и слизистых. Частота встречаемости СИДГ не определена. В литературе описаны единичные случаи заболевания. Около 50% всех случаев СИДГ приходится на мутации в двух генах: в гене рецептора АКТГ (melanocortin 2 receptor — MC2R) и в гене MRAP (melanocortin 2 receptor accessory protein). Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Клинический случай

Девочка от близкородственного брака, 2-й беременности (1-е роды в 2017 г без особенностей) на фоне анемии, о. гастроэнтерита в 30 нед., новой коронавирусной инфекции в 34 нед., кандидозного вагинита, отеков с 37 нед. От 2-х родов при сроке 41 нед. путем кесарева сечения (в/утробная гипоксия плода). Околоплодные воды мекониальные. Вес при рождении 3640 г, 57 см. По Апгар 5/7 баллов. При рождении: состояние тяжелое. Находилась в ОРИТ, респираторная поддержка NIPPV до 2-х суток. Выписана на 16-е сутки: в удовлетворительном состоянии.

Диагноз: гипоксическое поражение ЦНС. Нарушение сердечного ритма по типу брадикардии. Перенесенные заболевания: ОРВИ в 2 мес., новая коронавирусная инфекция в 4 мес. (стационарное лечение). Осмотрена эндокринологом поликлиники в 7 мес. в связи с гиперпигментацией. **Выполнено исследование:** глюкоза крови 4,92 ммоль/л, К 4,9 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, 17-ОН-П <0,03 нмоль/л, кортизол <11 ммоль/л в 8 ч, АКТГ > 1250 пг/мл. Ребенок был госпитализирован в ГБУЗ ДРБ им. И. Н. Григовича. При обследовании в стационаре глюкоза крови 4,23 ммоль/л, К 4,6 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, 17-ОН-П <0,03 нмоль/л, кортизол <28,6 ммоль/л в 8 ч, 0 ммоль/л в 20ч, АКТГ > 1250 пг/мл, альдостерон 379 пг/мл. При поступлении в стационар: состояние средней тяжести вес 10,5 кг (> + 2 SDS), рост 73 см (> + 2 SDS), ИМТ 19,8 кг/м² (+1,8 SDS). На смешанном вскармливании. Срыгиваний нет. Кожные покровы смуглые с выраженной пигментацией в области складок, пальцев. ЧСС 120 в минуту, АД 105/61 мм. рт. ст. SpO₂ —99%.

Клинический диагноз: хроническая первичная НН с изолированным дефицитом глюкокортикоидов и резистентностью к АКТГ, назначена терапия: гидрокортизон (кортеф) 10 мг/м²/сут. Через неделю от начала терапии: АКТГ > 1250 пг/мл, кортизол 286,8 нмоль/л. Через 3 недели от начала терапии: АКТГ > 1250 пг/мл. Проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование панели «Надпочечниковая недостаточность», где выявлена в гене MC2 (NM_001291911.1) во 2-м экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант, в гомозиготном/гемизиготном состоянии. Вариант встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0,000399%. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене MC2R описаны при дефиците глюкокортикоидов из-за невосприимчивости АКТГ (OMIM: 202200) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

В настоящее время девочке 1 год. Отмечается высокое физическое развитие (рост 82 см (+ 4,4 SDS), вес 12,7 кг (> + 2 SDS)) с избыточной массой тела (ИМТ =19,05 кг/м² (+1,7 SDS)), с нарастающей гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек. Находится на постоянной терапии гидрокортизоном.

Благодаря выполненной молекулярно-генетической диагностике в рамках благотворительной программы «Альфа-Эндо» поставлен редкий диагноз данному ребенку, что позволило персонализировать терапию и динамическое наблюдение за данным пациентом.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-18>

Судорожный синдром у подростка, обусловленный псевдогипопаратиреозом и симптоматической эпилепсией

М.В. Вербицкий, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Введение

Псевдогипопаратиреоз — редкое наследственное заболевание, при котором на фоне повышенного уровня паратгормона в крови отмечаются клинико-лабораторные признаки гипопаратиреоза. В основе патогенеза — резистентность периферических тканей к паратгормону.

Материалы и методы

Мальчик от 2-й беременности, рожден в асфиксии (5/6 б по Апгар) с большой массой (4000 г). Наблюдался с 13 лет неврологом в связи



с «особенностями формирования эмоционально-волевой сферы и замедленными темпами познавательной деятельности». При проведении КТ в 13 лет отмечались умеренно выраженные изменения больших полушарий головного мозга, расцененные как постгипоксические. В 16 лет 10 мес остро возникла слабость, дистоническая усталость правой руки, нарушение сознания с падением, тонико-клоническими судорогами длительностью около минуты и ретроградной амнезией. Госпитализирован в психоневрологическое отделение. Выявлены синдром Фара и симптоматическая эпилепсия, назначена противосудорожная терапия. При консультации эндокринолога заподозрено нарушение фосфорно-кальциевого обмена, переведен в детское эндокринологическое отделение.

Результаты

В 16 лет 10 месяцев обращали на себя внимание грубые черты лица; рост (167 см) и вес (62 кг) соответствовали нормальным значениям; клинически значимых особенностей при осмотре не выявлено. В биохимическом исследовании крови — выраженная гипокальциемия (0,52 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,85 ммоль/л), повышение паратгормона (23,39 пмоль/л); на ЭКГ — удлинение электрической систолы желудочков. Диагностирован псевдогипопаратиреоз, предположительно типа 1 Б (учитывая позднюю манифестацию, отсутствие фенотипа остеодистрофии Олбрайта и мутаций в гене *GNAS*). Нормокальциемии удалось добиться на фоне постоянного приема альфа-кальцидола (в течение первого года доза достигала 2,0 мкг, в дальнейшем — 0,5–0,75 мкг). При попытке отмены противосудорожной терапии — возобновление эпилептических приступов. Пациент продолжает принимать противосудорожные препараты и альфа-кальцидол под контролем невролога и эндокринолога.

Выводы

При манифестации судорожных приступов в любом возрасте показано исследование показателей кальций-фосфорного обмена. Сочетание эпилепсии с гипокальциемией требует мультидисциплинарного подхода со стороны команды врачей.

Контактное лицо: Вербицкий Максим Владимирович, студент ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Телефон: +7 (909) 167-88-81

e-mail: MVS-7-99@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-19>

Синдром Свайера. Клинический случай

Е.В. Верховых¹, Я.В. Гириш¹, Н.Ю. Калининко²

¹ БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Синдром Свайера — нарушение половой дифференцировки, с полным отсутствием андрогенизации наружных половых органов и персистенцией мюллеровых структур. Развивается из-за недостаточного синтеза антимюллерова гормона. Впервые описание двух фенотипических женщин с дисгенезией гонад без стигмы синдрома Тернера было сделано в 1955 г. Swyer. Для пациентов характерны женские фенотипические признаки при кариотипе 46XY. Основная жалоба, с которой обращаются пациенты — первичная аменорея или реже задержка появления вторичных половых признаков. Чаще пациенты имеют средний или высокий рост, вторичные половые признаки развиты слабо. При обследовании выявляется высокий уровень гонадотропинов, при низком уровне эстрадиола. Часто повышение уровня тестостерона. При ультразвуковом исследовании органов малого таза определяется гипоплазия матки и яичников. Встречается данная патология с частотой 1 на 80 000. средний возраст выявления пациентов с синдромом Свайера составляет 17,6 года.

Изучение этой аномалии тестикулярной дифференцировки способствовало выявлению гена SRY, детерминирующего фактора развития семенников. Однако только 20% 46 XY чистой дисгенезии гонад объясняются мутацией, делецией в SRY. В 80% случаев генетические изменения SRY не выявляются. Дупликация генов DAX1 и WNT4 в локализациях хромосомы Xp21 и 1p31–35, а также мутации аутосомно по участкам 9p и 12q также могут вызывать дисгенезию гонад.

Клинический случай: пациентка А. 16 лет с жалобами на первичную аменорею.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок 1 беременности, 1 родов, беременность и роды без особенностей. Родилась с весом 3150 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности без особенностей. Физическое развитие с опережением в росте с первого года жизни SDS роста +2,54 стандартного отклонения. Развитие молочных желез, аксиллярное и лобковое оволосение по средним пубертатным срокам. Наследственный анамнез: у матери менархе в 17 лет.

Впервые обратилась к детскому эндокринологу с жалобами на отсутствие менструации в возрасте 13 лет 11 мес. При осмотре: высокорослость

SDS роста +2,67, половая формула: $V_2P_3Ax_3Me_1$. Выставлен диагноз: конституциональная высокорослость, первичная аменорея. По результатам обследования выявлено значительное повышение уровня гонадотропинов и тестостерона (ФСГ=74,4 мМЕ/мл, ЛГ=60,1 мМЕ/мл, тестостерон =2,82 нг/мл), при нормальном уровне эстрадиола и прогестерона. Проведено УЗИ органов малого таза: размеры правого яичника и матки допубертатные. Левый яичник достоверно не визуализируется. В дальнейшем за медицинской помощью не обращались. В 16 лет осмотрена гинекологом по поводу первичной аменореи. Строение наружных половых органов по женскому типу. Направлена на консультацию к эндокринологу.

Объективные данные: рост: 177,4 см (SDS +2,20), масса тела: 71,9 кг, ИМТ=22,85 кг/м² (SDS +0,65), АД: 110/75 мм рт. ст., ЧСС: 86 в мин. Телосложение пропорциональное. Кожные покровы чистые, фолликулярный гиперкератоз на плечах, стрии белесые, на бедрах, на ягодицах, нормальной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределение равномерное. Мускулатура развита удовлетворительно, развит плечевой пояс. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Диурез адекватный. Стул регулярный, ежедневный, оформленный. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, однородная, мягко-эластичная, узлы не пальпируются. Половое развитие: по женскому типу. Половая формула: V_{3-4} — ареола плоская, эстрогеновой реакции ареолы на осмотр — нет, Ax_4 , P_4 , Me_1 , оволосение по женскому типу.

Гормональный профиль: ЛГ — 23,08 мМЕ/мл, ФСГ — 50,46 мМЕ/мл, эстрадиол — 88,10 пмоль/л, тестостерон — 3,68 нмоль/л, ДГЭА-С — 6,8 мкмоль/л, пролактин 1,60 нг/мл, СССГ — 41,39 нмоль/л; АМГ — 1,92 нг/мл; ХГЧ — 2,39 мМЕ/мл, альфа-фетопроtein — 2,96 нг/мл, СА-125 — 18,25 МЕ/м.

Цитогенетическое исследование лимфоцитов крови (кариотипирование), хромосомная патология — инверсия пола 46 XY. При микроскопии клеток буккального эпителия половой хроматин в клетках не обнаружен.

Идентификация гена SRY — Y-специфический маркер в исследуемом образце ДНК присутствует.

Значимые соматические изменения характерные для отдельных типов мутаций гена SRY (мутация гена WT1 (локус 11p13); мутация гена SF1 (локус 9q33), у пациентки выявлены не были. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось.

УЗИ органов малого таза: матка положение антерфлексию, контуры ровные четкие, размеры 41×15×20, эхогенность средняя, эхоструктура однородная, М-эхо 2 мм. Правый яичник 22,2×21,1×14,9 мм, однородная структура, средняя

эхогенность, точечные фолликулы. Левый яичник 25,8×18,5×14,7 мм, однородная структура, средняя эхогенность, точечные фолликулы.

Рентгенография кистей и лучезапястных суставов — костный возраст соответствует 15 годам.

МРТ органов малого таза: на сериях МТ-томограмм малого таза, выполненных в режимах T1, T2, DW1, жидкости в полости малого таза не выявлено. Матка в положении *anterflexio anterversio*, тело размерами 13×10×22 мм. Полости матки без деформации. Эндометрия, суммарной толщиной до 0,5 мм, обычной структуры. Миометрий без особенностей. Шейка матки не увеличена, длина 12 мм. Эндоцервикс однородной структуры, не утолщен. Влагалище не расширено, толщина стенки влагалища 2 мм. В левой подвздошной области имеется увеличенная многоузловая гонада, солидной неоднородной структуры, размерами 23×17×30 мм (объем 6,0 см³). В правой подвздошной области определяется гонада овальной формы, размерами 14×8×8 мм (объем 0,4 см³) несколько гетерогенной структуры, тесно прилегающая к петлям подвздошной кишки. Прямая кишка не изменена, с наличием в просвете содержимого. Тазовые лимфоузлы не увеличены, структура не изменена. Мягкие ткани, скелет малого таза на уровнях сканирования не изменены.

Пациентке проведено лапароскопическое удаление гонад с обеих сторон. Заключение гистологического материала: двусторонняя гонадобластома. Рекомендована заместительная гормональная терапия эстрогенами для инициации менструалоподобной реакции. Менструалоподобная реакция получена на 7-м месяце терапии. В терапию введены комбинированные препараты эстрогена и прогестерона, на фоне чего отмечалось увеличение молочных желез, ареола конструируется, менструалоподобные реакции регулярные.

Заключение

Учитывая жалобы на первичную аменорею, объективные данные: по Таннеру: V_{3-4} — ареола плоская, эстрогеновой реакции ареолы на осмотр — нет, Ax_4 , P_4 , Me_1 , оволосения по женскому типу; результатов лабораторно-инструментальных исследований: кариотип 46 XY, наличие Y-специфического маркера, повышенные уровни гонадотропинов, наличие гипоплазированной матки, наличие измененных гонад. Выставлен клинический диагноз: нарушение формирования пола 46 XY, Синдром Свайера. Проведено радикальное оперативное лечение, после чего заместительная терапия.

У девушек с первичной аменореей в возрасте старше 16 лет необходимо проводить исследование гормонального профиля и ультразвуковое исследование органов малого таза. В связи с высоким риском злокачественных новообразований при синдроме Свайера важна ранняя диагностика. Возможность проведения радикального



хирургического лечения и подбора заместительной гормональной терапии улучшает прогноз и сохраняет репродуктивный потенциал пациенток, для реализации которого используются вспомогательные репродуктивные технологии.

При поддержке фонда «Культура благотворительности».

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-20>

Гипофосфатемический рахит: от клинических проявлений к генетической диагностике

Н.Ю. Власенко^{1,2}, Е.Б. Павлинова¹, Т.А. Юдицкая^{1,2},
А.Г. Кунгурцева², А.В. Каук², Н.В. Юнгман²,
К.И. Каргаполова², П.В. Кузнецова², Н.Ю. Герасименко³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

²БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск

³БУЗОО «Областная клиническая больница»,
Медико-генетическая консультация, г. Омск

Введение

Гипофосфатемический рахит (ГФР) — это наследственная группа заболеваний, обусловленная повышенным выведением фосфора из организма, что приводит к нарушению минерализации костной ткани с последующим развитием клинической картины рахита.

Материал и методы

Анализ медицинской документации девочки З.Р., 4,5 года, находившейся на обследовании и лечении в БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск.

Результаты

Из анамнеза известно: с 6 месяцев недостаточная прибавка в массе тела и замедление прибавки в росте, с 9 месяцев варусная деформация нижних конечностей. Консультирована эндокринологом. После 1 года появились изменения в б/анализе крови: ЩФ 1103 Е/л, фосфор 0,82 ммоль/л. На рентгенограмме варусная деформация нижних конечностей. Консультирована эндокринологом. При исследовании кариотипа данных за хромосомную патологию не выявлено. В 2 года консультирована генетиком: рахитоподобное заболевание, фосфат-диабет; неоднократно рекомендовано обследование — поиск мутаций в гене FGF23. Принимала витамин D в дозе 10000 МЕ. В возрасте 2,5 года ребенок поступил в педиатрическое отделение ОДКБ с прогрессирующей задержкой роста (SDS роста –3,38). После телемедицинской консультации со специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России было проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием панели «Рахитоподобные заболевания»: в гене PHEX в интроне

15 выявлена гетерозиготная мутация с.1645+1G>A (rs886041225; HGMD: CS992468). Пациенту установлен диагноз: X-сцепленный доминантный ГФР. О-образная деформация нижних конечностей. Дважды проходила обследование в НМИЦ эндокринологии: в 3 года по данным рентгенографии трубчатых костей выраженность рахита в костях предплечий 4 балла, в бедренных и большеберцовых костях 3 балла, общий индекс выраженности рахита (RSS, Rickets Severity Score)=7 баллов. При повторной госпитализации в возрасте 3 г. 10 месяцев в терапии назначен препарат моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23, Vugosumab, в настоящее время единственный эффективный метод лечения ГФР. Введение препарата осуществляется в эндокринологическом отделении ОДКБ, проведено 7 инъекций. Состояние ребенка удовлетворительное, улучшение динамики роста ребенка SDS роста от (–3,68) до (–2,7).

Заключение

Увеличение доступности молекулярно-генетического исследования расширяет возможности своевременной диагностики редких заболеваний, обеспечивает более раннее назначение патогенетически обоснованной таргетной терапии.

Контактное лицо: Власенко Наталья Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач — детский эндокринолог БУЗОО ОДКБ, главный внештатный детский эндокринолог МЗ Омской области, Омск, Россия.

Телефон: +7 (903)-927-48-49

e-mail: vlaso@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-21>

Роль молекулярной генетики в персонализации оказания помощи детям (из практики детского эндокринолога)

Н.Ю. Власенко^{1,2}, Е.Б. Павлинова¹, Т.А. Юдицкая^{1,2},
Н.В. Юнгман², К.И. Каргаполова², П.В. Кузнецова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

²БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск

Введение

Увеличение доступности молекулярно-генетического исследования (МГИ) расширяет возможности своевременной диагностики редких заболеваний, обеспечивает более раннее назначение патогенетически обоснованной таргетной терапии.

Материал и методы

Были проанализированы амбулаторные карты 62 пациентов с эндокринной патологией, которым после консультации со специалистами ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России было проведено молекулярно-генетическое исследование в рамках «Программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо».

Результаты

Около 1300 пациентов в год получают обследование и лечение в детском эндокринологическом отделении БУЗОО ОДКБ. С 2014 года мы имеем возможность проведения молекулярно-генетического обследования нашим пациентам. Ежегодно растет активность региона по количеству проведенных телемедицинских консультаций с ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и по количеству отправок проб крови для проведения МГИ. За исследуемый период было одобрено и проведено 62 исследования, в 25 случаях выявлены мутации (41%). Образцы крови исследовались методом секвенирования. Использовались панели «Сахарный диабет-гиперинсулинизм», «Гипопитуитаризм», «Аденомы гипофиза», «Надпочечниковая недостаточность, электролитные нарушения», «Нарушения формирования пола», «Рахитоподобные заболевания». Методом ПЦР в реальном времени исследовали гены *CYP21A2*, *AIRE*, *AVPR2*. По результатам этих исследований были выставлены диагнозы: врожденный гиперинсулинизм, нефрогенный несахарный диабет, неонатальный сахарный диабет, аутоиммунный полиэндокринный синдром 2-го типа, X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. В 9 случаях удалось установить диабет типа MODY (6 детей с MODY2, у 1 ребенка MODY3, у 2 пациентов MODY5).

Учитывая полученные результаты, назначается патогенетически обоснованная терапия: дети с неонатальным диабетом получают пероральный сахароснижающий препарат (ПСП), производное сульфонилмочевины 2-го поколения; пациентам с диабетом типа MODY в зависимости от мутации рекомендуется диетотерапия, ПСП или инсулинотерапия. Двое детей с врожденным гиперинсулинизмом получают терапию препаратом прогликем (диазоксид), одному пациенту проведено хирургическое лечение. Ребенок с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом получает препарат моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23.

Заключение

Проведение молекулярно-генетического обследования дает возможность быстро изменить тактику терапии в соответствии с полученными результатами.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-22>

Опыт многопрофильного федерального детского стационара в ведении пациентов с ахондроплазией

И.Г. Воронцова¹, Е.Е. Петрайкина^{1,2}, А.Н. Тюльпаков^{1,3},
Е.С. Демина¹, Е.А. Путилина¹

¹Российская детская клиническая больница
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница
Департамента здравоохранения города Москвы»

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»

Ахондроплазия — скелетная дисплазия, наиболее распространенная форма хондродисплазии: 1:16670–1:27780 новорожденных (2008 г.) / 1:15000–25000; редкое заболевание с мультисистемным поражением (ризомелия и др.), требующим междисциплинарного подхода к ведению пациента.

Причина: гетерозиготная активирующая мутация гена рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа (*FGFR3*), кодирующего трансмембранный рецептор, участвующий в регуляции линейного роста костей.

Патогенетическая терапия аналогом натрийуретического пептида С-типа (CNP) лекарственным препаратом МНН Восоритид — модифицированный натрийуретический пептид типа С (CNP): связывается с рецептором натрийуретического пептида В (*NPR-B*), препятствует нисходящему сигналингу *FGFR3*, подобно CNP, действует как положительный регулятор эндохондрального роста кости, стимулирует пролиферацию и дифференциацию хондроцитов.

Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» осуществляет обеспечение пациентов патогенетическим лекарственным препаратом МНН Восоритид, не зарегистрированным на территории РФ, разрешен к применению в Европе и США с целью улучшения динамики роста.

За год специалистами РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России проведено 218 междисциплинарных консилиумов о назначении Восоритида, диагноз ахондроплазия подтвержден у 208 детей.

Молекулярно-генетическая верификация (мутация в гене *FGFR3*):

c.1138G>A: p.G380R, c.1138G>C: p.G380R,
c.1123G>T: p.G375C, c.1130T>G: p.L377R, c.835A>C:
p.S279C, c.473G>A: p.R158G, c.649A>T: p.S217C,



c.1031C>G: p.S344C, c.1037G>A: p.G346E,
c.1043C>G: p.S348C, c.1181C>A: p.T394K

Заключение

Продолжается обеспечение детей с подтвержденным диагнозом ахондроплазия за счет средств фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-23>

Выявление пациентов с диагнозом «хроническая первичная надпочечниковая недостаточность» на территории Брянской области

Е.В. Галаганова

ГБУЗ «Брянская областная детская больница», г. Брянск

Введение

Недостаточность гормонов коры надпочечников представляет непосредственную угрозу для жизни, особенно у детей. Пациенты, страдающие хронической первичной надпочечниковой недостаточностью, нуждаются в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами). У детей причиной ХПН чаще является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушениями эмбриогенеза, деструкцией надпочечников или дефектами стероидогенеза. Неонатальный скрининг эффективен для диагностики классической формы дефицита 21-гидроксилазы. В России неонатальный скрининг существует с середины 2006 года, его проведение позволяет своевременно диагностировать данное заболевание у новорожденных. Диагностика данного заболевания у детей и подростков, рожденных до внедрения скрининга, чаще происходит при экстренной госпитализации пациентов в состоянии адреналового криза.

Материалы и методы

Были проанализированы полученные данные неонатального скрининга, проводимого на территории Брянской области, за период времени с 2006 г. по 2022 г. и медицинские карты стационарного больного пациентов, получивших лечение в условиях детского эндокринологического отделения ГБУЗ «Брянская областная детская больница» с диагнозом «Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность».

Результаты

За период времени с 2006 г. по 2022 г. благодаря внедрению неонатального скрининга

в Брянской области было выявлено 30 пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников среди новорожденных детей. Своевременно начатая заместительная терапия и обучение родителей правилам поведения в стрессовых ситуациях позволили избежать возникновения жизнеугрожающего состояния (адреналовый криз). Лишь одна пациентка с установленным диагнозом была госпитализирована в экстренном порядке (во время стресса на фоне подготовки к концерту в школе).

За период времени с 2012 г. по 2022 г. троим пациентам диагноз «Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность» был установлен впервые в возрасте 7, 11 и 12 лет во время экстренной госпитализации в детское эндокринологическое отделение ГБУЗ «Брянская областная детская больница». В дальнейшем диагноз был подтвержден и уточнен при проведении молекулярно-генетического исследования.

Пациент И., 12 лет. Анамнез жизни: мальчик от 5-й беременности (1-м/аборт, 2-невынашивание, 3-оперативные роды, девочка, 4-м/аборт, 5-настоящая), 2 оперативных родов. Масса при рождении 3300 г, длина 51 см. Раннее развитие без особенностей, задержка речевого развития. Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена. Анамнез заболевания: с 1 года периодически беспокоила крапивница, получал лечение в стационаре (дексаметазон). Консультирован аллергологом, рекомендовано в домашних условиях при высыпаниях на кожных покровах применять дексаметазон на 3 дня. С 5–6-летнего возраста жалобы на алопецию волосистой части головы, головные боли, рвоту, отставание в росте. Наблюдался у невролога (внутричерепная гипертензия), эндокринолога (задержка физического развития, гипотиреоз). В последние 2–3 года отмечается тяга к соленой пище, минеральной воде. Периодически заеды в уголках рта, гиперпигментация мошонки и полового члена. Около 6 месяцев накануне госпитализации беспокоила одышка и слабость. При резком ухудшении состояния в виде судорог в нижних конечностях, болей в затылочной области, чувства нехватки воздуха ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение ГБУЗ «Брянская областная детская больница» с диагнозом «Вегето-сосудистые пароксизмы». Ночью отмечалась рвота цвета кофейной гущи. По данным КЩС выявлена гиперкалиемия, гипонатриемия. Пропала речь, отмечалась выраженная слабость, шаткость походки. КТ головного мозга — без патологии. Доставлен в реанимационное отделение, получал инфузионную терапию солевыми растворами. Электролитные нарушения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии сохранялись. Осмотрен детским эндокринологом. Кортизол в 8.00 — 0,7 мг/дл (3,7–19,4). Установлен диагноз «Хроническая первичная надпочечниковая

недостаточность. Адреналовый криз», назначено лечение (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами). С целью уточнения диагноза пациент был переведён в РДКБ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, где был взят анализ на молекулярно-генетическое исследование (мутация в гене AIRE (NM 00383.4) замена с. 769 C > T, p.R257X обнаружена в гомозиготном состоянии) и анализ на очень длинноцепочечные жирные кислоты (отрицательный). Установлен диагноз «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-й тип: Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Хронический кожно-слизистый кандидоз».

Пациент С., 11 лет. Анамнез жизни: мальчик от 2-й беременности (1 — роды мальчик, 2 — настоящая), 2 родов на сроке 28–30 недель. Масса при рождении 1600 г, длина 41 см. В 1 год 3 месяца выставлен диагноз «ДЦП». Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена. Анамнез заболевания: в возрасте 11 лет впервые поступил в детское эндокринологическое отделение ГБУЗ «Брянская областная детская больница» с жалобами после погрешностей в питании (чипсы, сухарики, газировка) на неоднократную рвоту, тошноту, слабость, вялость, головокружение. При обследовании: кортизол 8,5 мг/дл (3,7–19,4), калий- 5,39 ммоль/л (3,5–5,3), натрий — 117,7 ммоль/л (135–148). Получал лечение у гастроэнтеролога по поводу гастродуоденита, синдрома циклической рвоты (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, фуразолидон, глицин, мотилиум, но-шпа). При улучшении состояния по настоятельной просьбе матери выписан домой. Через 1 неделю поступил в пульмонологическое отделение с диагнозом «Аллергическая крапивница», получал хлоропирамин, дексаметазон. При обследовании выявлены электролитные нарушения (калий — 6,01 ммоль/л (3,5–5,3), натрий — 123,8 ммоль/л (135–148)) и выраженное снижение уровня кортизола — 2,1 мг/дл в 8.00, 1,8 мг/дл в 20.00 (3,7–19,4). Консультирован эндокринологом, с диагнозом «Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Крипторхизм справа. Ложный крипторхизм слева» для дальнейшего лечения (заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами) переведён в детское эндокринологическое отделение. С целью уточнения диагноза в плановом порядке пациент был направлен на госпитализацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где был взят анализ крови на молекулярно-генетическое исследование (определение мутаций в гене DAX1) по благотворительно программе «Альфа-Эндо». Также направлен анализ крови в МГНЦ на газовую хроматографию плазмы крови для определения ОДЦЖК (с целью исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии).

Пациент А., 7 лет. Анамнез жизни: с 1 года 4 месяцев воспитывается у опекуна. Анамнез заболевания: с раннего возраста отмечается слабость, сниженный аппетит, низкие прибавки в весе, рвоты. Неоднократно находился на стационарном лечении в ЦРБ с диагнозом «ДЖВП, гастрит». Ухудшение состояние за 2 недели до госпитализации в виде отказа от еды, головных болей, частой рвоты, слабости, зябкости, потемнения кожных покровов. Направлен на консультацию к неврологу в ГБУЗ «Брянская областная детская больница», заподозрена ХНН. После последующей консультации детского эндокринолога ребёнок с диагнозом «Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Адреналовый криз. Двусторонний крипторхизм» был госпитализирован в детское эндокринологическое отделение для дальнейшего лечения (заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами). При поступлении: гиперкалиемия до 5,48 ммоль/л (3,5–5,1), гипонатриемия до 116,3 ммоль/л (135–150). В дальнейшем в плановом порядке пациент проходил дообследование в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена гомозиготная мутация p.R188 C в гене STAR.

Заключение

Дети и подростки, рождённые до внедрения неонатального скрининга, нуждаются в пристальном внимании со стороны участкового педиатра. При изучении анамнеза жизни, наличии характерных проявлений надпочечниковой недостаточности, необходимо своевременно направлять пациента на консультацию к детскому эндокринологу. Своевременная диагностика и лечение позволяет не только сохранить жизнь, но и создать все условия для нормального развития ребёнка. Определяя причину надпочечниковой недостаточности, возможно точно прогнозировать и предупреждать развитие других симптомов заболевания у пациента.

Контактное лицо: Елена Владимировна Галаганова, заведующая детским эндокринологическим отделением ГБУЗ «Брянская областная детская больница», главный внештатный детский специалист — эндокринолог Департамента здравоохранения Брянской области, Брянск, Россия.

Телефон: +7 (980)-335-90-74

e-mail: egalaganova@mail.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-24>

Динамика ростовых показателей у пациента с синдромом Мориака

Н.А. Гончарова, И.А. Еремина, Е.А. Сечко, Т.Л. Кураева,
В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является одним из факторов риска замедления роста. По данным литературы, у детей с плохим гликемическим контролем наблюдается снижение скорости роста. Одним из таких примеров является синдром Мориака, который развивается при хронической декомпенсации углеводного обмена и характеризуется задержкой роста, зачастую сопровождающейся отставанием полового созревания, гепатомегалией с гликогенной гепатопатией. Негативное влияние повышенного уровня сахара крови на темпы роста, по-видимому, усугубляется во время полового созревания — периода активного роста.

Клинический случай

Пациент Ч., 17 лет. Раннее развитие без особенностей. Наследственный анамнез по эндокринопатиям не отягощен; рост матери — 156 см, рост отца — 180 см, целевой рост мальчика 174,5 см (SDS = -0,03). СД1 с диабетическим кетоацидозом диагностирован в 4 года. Инициирована инсулинотерапия (Лизпро и Гларгин).

В 12 лет при первичной госпитализации HbA1c 7,7%; колебания гликемии от 2,0 до 20 ммоль/л. Рост 137,2 см (SDS = -1,8), вес 33 кг (SDS ИМТ = -0,2), выраженные липодистрофии в местах введения инсулина на животе и ягодицах, печень +2–3 см ниже правой реберной дуги, половое развитие Таннер 2 (P2G2). Выявлены эхографические признаки увеличения размеров печени и селезенки, диагностирована дистальная диабетическая полинейропатия (ДДП), сенсорный тип. Достаточной компенсации углеводного обмена достичь не удалось, в связи с высокой вариабельностью гликемии.

В 12,5 года колебания гликемии от 2 до 33 ммоль/л. Рост 138,7 см (SDS = -1,7), сохранились липодистрофии в местах введения инсулина, печень +6–7 см ниже правой реберной дуги, половое развитие Таннер 2 (P2G2). HbA1c 9,9%. ИФР-1 123,4 нг/мл. Костный возраст (КВ) 8 лет. АСТ 1000 Ед/л (5–34), АЛТ 896 Ед/л (0–55), ГГТ 252 Ед/л (12–64), увеличение печени по результатам УЗИ, диагностирован неспецифический реактивный гепатит. Маркеры вирусных гепатитов В, С, Е, А отрицательные. Назначена терапия урсодезоксихолиевой кислотой. При выписке АСТ 42 Ед/л, АЛТ 87 Ед/л, ГГТ 156 Ед/л. Учитывая задержку роста при нормальном уровне ИФР-1, отставание КВ,

признаки гепатомегалии с гепатопатией у ребенка с длительной декомпенсацией углеводного обмена, был диагностирован синдром Мориака.

В 13,5 года HbA1c — 8,3%, признаки гепатомегалии при нормальном уровне печеночных трансаминаз. Отмечалось нарастание задержки роста (рост 141 см (SDS = -2,1), отсутствие прогрессирования полового созревания (половое развитие Таннер 2 (P2G2)) при нормальном уровне ИФР-1 (271 нг/мл) и КВ 10 лет.

В течение последующих 1,5 года отмечалось прогрессирование задержки роста и пубертата: в 15 лет рост 150,4 см (SDS = -2,4), Таннер 2 (P2G2), КВ 11,5 года, HbA1c 10,9%. Размеры печени соответствовали возрастной норме. К 16 годам рост 165,6 см (SDS = -1,2), Таннер 4 (P4G4), HbA1c — 9,3% при снижении вариабельности гликемии. К 17 годам пациент достиг показателей целевого роста — 171 см (SDS = -0,6), Таннер 5 (P5G5), HbA1c 7,9–9,8%. Из диабетических осложнений отмечалась только ДДП.

Заключение

Данный клинический случай является ярким примером задержки линейного роста и полового созревания у ребенка с синдромом Мориака. Несмотря на отсутствие значимого улучшения углеводного обмена, оцениваемого по уровню HbA1c, пациент к 17 годам достиг показателей целевого роста. По данным литературы дети, получающие интенсифицированную схему инсулинотерапии современными инсулинами, достигают целевого конечного роста, в независимости от гликемического статуса. Однако нарушения линейного роста у детей с СД1 требуют регулярной оценки физического развития.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-25>

Клинический случай диагностики Карни-комплекса у пациента с ранним дебютом синдрома Иценко — Кушинга

П.С. Гречка, М.А. Тюльпаков, Е.В. Нагаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Карни-комплекс — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с мутациями в гене регуляторной α -субъединицы протеинкиназы А (PRKAR1A). Точная распространенность патологии неизвестна, однако в мире зарегистрировано около 750 случаев среди представителей различных этнических групп.

Неэндокринные составляющие заболевания включают в себя кожные проявления в виде

лентигоза, множественных веснушек, голубых невусов, пятен цвета «кофе с молоком», кардиологическую патологию — миксомы сердца, кардиомиопатии, также обнаружена взаимосвязь с возникновением кишечного полипоза.

Из эндокринных компонентов чаще всего встречается пигментная микроузелковая гиперплазия коры надпочечников с синдромом Иценко — Кушинга (СИК), крупноклеточные кальцинированные опухоли клеток Сертоли, опухоли щитовидной и молочной желез, реже — гормонально-активные аденомы гипофиза. СИК встречается крайне редко и составляет 15–20 % эндогенного синдрома гиперкортицизма у детей.

Представленный клинический случай уникален ранним дебютом СИК в сочетании с макрокальцинозом тестикул, что позволило заподозрить и подтвердить наличие мутации в гене *PRKAR1A*.

Описание клинического случая

Пациент М., уроженец Таджикистана, впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 9 лет с жалобами на прогрессивный набор массы тела, задержку роста, гиперпигментацию кожных покровов, повышенную потливость.

Подобные жалобы появились в возрасте 4-х лет. Врачами по месту жительства диагностировано центральное преждевременное половое развитие, по поводу чего, пациент получал терапию аналогами ГН-РГ до настоящей госпитализации.

При поступлении в НМИЦ эндокринологии обращали на себя внимание: выраженная задержка роста (рост 114 см, SDS роста: –3,58), ожирение (вес 40 кг, ИМТ 30,7 кг/м², SDS ИМТ: +3,40) с перераспределением подкожной жировой клетчатки по абдоминальному типу, «климактерический горбик», смуглые кожные покровы с черным акантозом в области шеи и подмышечных впадинах, наличие лентиго на склере правого глаза, признаки ускоренного полового развития: Tanner 3, яички по 10 мл, наличием пальпаторно определяемых уплотнения в левом яичке, железистой ткани — в области грудных желез. Артериальное давление с тенденцией к повышению до 125/80 мм рт. ст.

На основании нарушения суточной секреции кортизола (605,7 и 679,7 нмоль/л в ранние утренние и вечерние часы, соответственно), низкого АКТГ при оценке ритма (1 пг/мл при норме от 7), а также высокого свободного кортизола суточной мочи был подтвержден АКТГ-независимый генез гиперкортицизма. По данным мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости с забрюшинным пространством визуализирована двухсторонняя узелковая гиперплазия надпочечников. Проведенное ультразвуковое исследование мошонки, обнаружило образования обоих яичек с множественными макрокальцинатами. На основании вышеперечисленных результатов обследования заподозрен Карни-комплекс.

При секвенировании по Сэнгеру в гене *PRKAR1A* обнаружена вероятно патогенная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне, приводящая к делеции 1 нуклеотида и сдвигу рамки считывания с преждевременной терминацией трансляции через 29 кодонов. Ребенку проведена одноэтапная двусторонняя адреналэктомия с последующим назначением заместительной терапией минерало- и глюкокортикоидами.

Заключение

Карни-комплекс — мультисистемное генетическое заболевание с варибельной клинической симптоматикой, что предполагает междисциплинарное ведение таких больных. Представленный клинический случай отражает важность ранней молекулярно-генетической верификации и лечения Карни-комплекса.

Ключевые слова: Карни-комплекс, протеинкиназа А, синдром Иценко — Кушинга, гиперкортицизм

Контактное лицо: Гречка Полина Сергеевна, врач-ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8 (926) 997-43-25

e-mail: polinkagrechka3012@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-26>

Синдром Кенни — Каффи 2-го типа: клинический случай

П.С. Гречка¹, А.В. Болмасова¹, В.А. Дивинская²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Республика Крым

Введение

Синдром Кенни-Каффи 2-го типа — аутосомно-доминантное заболевание, возникающее вследствие гетерозиготной мутации в гене *FAM111A*, кодирующий белок-протеазу FAM111A, принимающей участие в репликации ДНК. Характерными составляющими синдрома являются выраженная пропорциональная низкорослость, утолщение коры и стеноз мозгового вещества трубчатых костей, задержка закрытия большого родничка, аномалии глаз, гипопаратиреоз, нормальный интеллект.

Частота встречаемости не известна, в медицинской литературе зарегистрировано менее 60 подтвержденных случаев.

Описание клинического случая

Пациент Е., 11 лет, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 9-летнего возраста по поводу задержки роста, прогрессирующего набора массы тела, крипторхизма, слабости и повышенной утомляемости. Из анамнеза известно, что с 1 года



отмечается отставание в росте, в возрасте 2,5 года установлен субклинический гипотиреоз, инициирована терапия левотироксином натрия. В 5 лет ребенок перенес стволочной миелозенцефалит Бикерстаффа.

Первая госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» состоялась в июне 2021 года в возрасте 9 лет. Отмечалась задержка роста (SDS роста — 2,87), избыточная масса тела (SDS ИМТ+2,9), акромирия, гипоплазия яичек, крипторхизм. В ходе обследования выявлено опережение костного возраста на 3 года. В гормональном профиле: нормальный уровень ИФР-1 (162,9 нг/мл), отсутствие дефицита других тропных гормонов аденогипофиза. Диагностирован субклинический гипопаратиреоз (ПТГ — 8,27 пг/мл, Са⁺⁺ 1,08 ммоль/л, фосфор 1,75 ммоль/л), стеноз длинных трубчатых костей по данным рентгенографии. По результатам КТ головного мозга выявлена аномалия Арнольда-Киари, признаки гипоплазии гипофиза микрофтальмия.

Учитывая сочетание признаков (задержка роста, медуллярный стеноз длинных трубчатых костей, гипопаратиреоз, микрофтальмия) у ребенка был заподозрен диагноз — синдром Кенни-Каффи 2-го типа.

Проведено секвенирование гена *FAM111A*, по результатам которого выявлена ранее описанная вероятно патогенная мутация, приводящая к замене с.1706G>A в гетерозиготном состоянии.

Ввиду неблагоприятного ростового прогноза, в возрасте 10 лет, было принято решение о пробной терапии рекомбинантным гормоном роста. На протяжении 4 месяцев ребенок получал Соматропин в дозе 1,2 мг/сут (0,033 мг/кг/сут), однако из-за появления выраженных побочных эффектов в виде повышения температуры тела, головных болей, доза препарата была снижена, затем препарат отменен. На фоне терапии прибавка в росте составила 7,1 см.

По результатам последней госпитализации (в возрасте 10,5 года) сохраняется задержка роста (SDS роста -2,21), экзогенно — конституциональное ожирение (вес 43,3 кг, SDS ИМТ 2,91), умеренное опережение костного возраста (11–11,5 года при паспортном возрасте 10,9 года). В гормональном профиле: медикаментозный эутиреоз, сохраняется субклинический гипопаратиреоз.

Выводы

Среди многообразия синдромальных форм низкорослости в сочетании с гипопаратиреозом является важным оценка фенотипических особенностей и возможных поражений других органов и систем для молекулярно-генетической верификации представленного заболевания.

Ключевые слова: синдром Кенни-Каффи, ген *FAM111A*, гипопаратиреоз, низкорослость
Контактное лицо: Гречка Полина Сергеевна, врач-ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8 (926) 997-43-25

e-mail: polinkagrechka3012@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-27>

Клинический случай гипохондроплазии

О.И. Гуменюк, А.Д. Белимова, М.Э. Дагужиева,
Ю.В. Черненко

ФГАОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Введение

Гипохондроплазия — редкое наследственное заболевание из группы хондродисплазий с ауто-сомно-доминантным типом наследования, характеризующееся низкорослостью, непропорциональным телосложением, контрактурой крупных суставов, аномалиями черепа, ассоциированное с патогенными вариантами гена *FGFR3*.

Материалы и методы

Проведен анализ истории болезни и обследования пациента, 2012 г. р. Выполнено полное секвенирование генома в медико-генетической лаборатории «Эвоген» при поддержке благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

Результаты

Мальчик, 2012 г. р., родился от первой беременности, протекающей с угрозой прерывания, на фоне анемии, гестоза, вагинита, псориаза, при сроке 37–38 недель. Роды 1, срочные, путём операции Кесарева сечения из-за косоного положения плода, крупного плода и многоводия. Масса тела при рождении 4330 г, длина — 55 см, оценка по Апгар 8–9 баллов. С 3–4 лет отмечена выраженная задержка роста. Впервые обследован в возрасте 8 лет, когда рост и костный возраст соответствовал 4 годам. Исключена соматотропная недостаточность, гипогонадизм, гипотиреоз. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена картина умеренных арахноидальных изменений ликворокистозного характера, кисты прозрачной перегородки, ретроцереbellлярной арахноидальной кисти, гипоплазии гипофиза. Родители среднего роста, у матери умственная отсталость (инвалид детства). Данные осмотра: рост 123 см, масса тела 35 кг, SDS роста -4,2, ИМТ 23,13 кг/м², SDS ИМТ +2,2 (ожирение I степени, ВОЗ, 2017). Умственное развитие соответствует возрасту. Фенотип: низкорослость, широкая переносица, широкий фильтр, скошенный подбородок, курносый нос, большие уши, непропорциональное телосложение, короткие конечности, избыточно развитая подкожно-жировая клетчатка. При полногеномном секвенировании обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 из 18 гена *FGFR3*, приводящий

к гипохондроплазии. При молекулярно-генетическом обследовании родителей мутации в гене FGFR3 не выявлено, что подтверждает статус *de novo* мутации у пробанда.

Заключение

Клинический случай демонстрирует классические симптомы гипохондроплазии (низкорослость, непропорциональное телосложение) у пациента, подтвержденной молекулярно-генетическим методом. Знания клинической симптоматики гипохондроплазии необходимы для дифференциальной диагностики с ахондродисплазией, с заболеваниями эндокринной системы, проявляющимися низкорослостью.

Ключевые слова: гипохондродисплазия, низкорослость, ген FGFR3

Контактное лицо: Гуменюк Ольга Игоревна, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГАОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

Телефон: +7 (917)-204-19-55

e-mail: saroshum@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-28>

Синдром МакКьюна — Олбрайта — Брайцева

А.Х. Гумерова¹, М.Р. Шайдуллина^{1,2}

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Казань

Введение

Синдром МакКьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ) — редкое генетическое заболевание, обусловлено спорадической постзиготической мутацией в гене GNAS, кодирующем альфа-субъединицу Gs сигнального белка, для которого характерны различные эндокринопатии.

Материалы и методы

Анализ клинического случая пациента с отражением особенностей течения редкого заболевания.

Результаты

Родители ребенка 1 года 9 мес обратились с жалобами на нарушение походки — мальчик стал прихрамывать на правую ногу. При рентгенологической ревизии обнаружены множественные зоны деструкции в костях нижних конечностей с наличием мягкотканого компонента, очагов склероза, патологический перелом головки и шейки правой бедренной кости. Проведена открытая биопсия измененной ткани, гистологическое заключение: фиброзная дисплазия. В связи с подозрением на синдром МОБ у ребенка подробно оценен эндокринный статус: выявлен неиммунный субклинический тиреотоксикоз — ТТТ 0.04 mIU/ml (0,7–5,97), Т4 св 22.6 pmol/l (12,3–22,8), Т3 7,8 пмоль/л

(3,8–7,2), антитела к рецепторам ТТГ 0,49 (0,0–0,97. Выполнено генетическое исследование» — патологических вариантов, в том числе и гена GNAS, не обнаружено. В возрасте 3-х лет диагностирован закрытый патологический кривой перелом левой бедренной кости со смещением. При динамическом обследовании подтверждены сохраняющиеся изменения тиреоидной функции — ТТГ <0,01 мкМЕ/мл Т4 16,55 пмоль/л, Т3 9,46 пмоль/л (3,8 –7,2), при неопределяемой концентрации антител к рецепторам ТТГ (<0,8 МЕ/л), других патологических отклонений в гормональном профиле не зарегистрировано. Динамика антропометрических данных соответствовала возрастным нормам (SDS роста 0,12; SDS скорости роста +0,0; SDS ИМТ –1,0), кожа — без очаговой гиперпигментации, щитовидная железа пальпаторно не увеличена, ЧСС 117–127 в минуту, яички 3 мл, половое развитие I по шкале Таннера. При РКТ головы выявлены множественные очаги фиброзно-кистозной дисплазии, сужение левых видиевого канала и круглого отверстия. В связи с присоединением стойкой тахикардии начата терапия тиамазолом 2,5 мг в сутки, пропранололом 1 мг/кг в сутки. Несмотря на отсутствие у пациента наиболее характерных симптомов заболевания (пятен цвета «кофе с молоком», преждевременного полового развития), патогенных вариантов гена GNAS был диагностирован синдром МОБ.

Заключение

Данный случай демонстрирует возможность верификации диагноза синдрома МОБ в отсутствие выявленных генетических отклонений.

Контактное лицо: айдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань, Россия

Заведующая отделением, врач — детский эндокринолог отделения эндокринологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, Казань, Россия

Телефон: +7 (960) 045-67-79

e-mail: zizi97@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-29>

Проблема ожирения у больных с синдромом Дауна

С.Б. Дәулетбек, Б. Нұрлыбекұлы, А.Б. Ташманова

Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, г. Алматы

Актуальность

Частота синдрома Дауна увеличивается в зависимости от возраста матери, 1:2000 в 20 лет, 1:100 в 40 лет, 1:30 в 45 лет. В Казахстане в 2014–2016 гг. количество больных с синдромом Дауна на 100 000 детей увеличилось на 15%. По данным опроса, проведенного в г. Алматы, в 99 (86%) из 115 семей не было выявлено патологии



во время беременности. В 95 % случаев этиологией считают полную трисомию. То есть при мейозе I (70 %) или при мейозе II (20 %) образуется трисомия из-за неполного расхождения хромосом после оплодотворения. Кроме того, встречаются транслокационная трисомия 21 (3–4 %) и мозаичная трисомия 21 (1–2 %).

Материал и методы

Клинический случай: Девочка, 09.02.2011 с синдромом Дауна, от 6-й беременности, 5-х родов. У матери при беременности был определен риск средней степени о возможности у ребенка синдрома Дауна. От спецпроверки отказалась. В возрасте 43 лет мать родила путем кесарева сечения на 42 неделе беременности. Вес — 3650 г, рост — 53 см. Наследственность не отягощена. Нет истории аллергии. Кариотип: 47, XX, +21/46, XX (80 %:20 %). Трисомия по 21 хромосоме, мозаичная форма.

Результаты и обсуждение

Результаты анализов: ТТГ — 3,49 (0,27–4,2); Свободный Т4 — 9,22; Глюкоза натощак — 5,9 ммоль/л; Глюкоза через 2 часа — 7,1 ммоль/л; Инсулин в крови — 35,1 (2,6–24,9); Индекс Номата-7,9 (3,0-ге дейн); Кортизол — 252,0 (171,0–536,0); Гликированный гемоглобин — 6,0%; ЛПНП — 2,6; ЛПВП — 1,8; ТГ — 1,2. Рекомендуемые лечебные мероприятия: соблюдение диеты 1200 ккал. Стол № 8 (избегать сладостей, газированных напитков, красителей, бананов, кукурузы, мучных изделий, жирной, жареной пищи. Увеличьте количество фруктов, овощей, мясных продуктов, молочных продуктов). Плавание, водные процедуры. Не менее 8–10 часов ночного сна и не менее 1,5–2 часов дневного сна. Йодомарин 100 мкг 1 таб. Сиофор 500 мг 1 таблетка/3 раза.

Выводы

В Казахстане нет регистра по орфанным заболеваниям. Также нет ассоциации больных синдромом Дауна. Пациенты с синдромом Дауна, имеющие склонность к ожирению, должны находиться под наблюдением эндокринолога.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-30>

Синдром наследственных параганглиом 4-го типа: описание клинического случая

А.А. Джамалудинова, Л.С. Созаева, М.А. Карева,
Ю.Ю. Соколов, А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель

Оптимизация методов диагностики и лечения гормонально-активных нейроэндокринных опухолей.

Введение

Параганглиомы — это редкие нейроэндокринные опухоли, возникающие из симпатических или парасимпатических нервных ганглиев. Клиническая картина зависит от локализации параганглиомы и секреции катехоламинов. В 85 % случаев параганглиомы являются гормонально активными и клинически проявляются артериальной гипертензией, тахикардией и другими признаками избытка катехоламинов. До 40 % случаев всех параганглиом ассоциировано с наследственными синдромами. Данное сообщение посвящено описанию парааортальной параганглиомы в рамках синдрома наследственных параганглиом 4-го типа вследствие мутации в гене *SDHB*, кодирующем синтез сукцинатдегидрогеназы В. Параганглиомы при данном синдроме характеризуются более злокачественным течением и тенденцией к метастатическому процессу.

Описание клинического случая

Мальчик, 14 лет. Впервые обследован в 13 лет по поводу жалоб на повышение артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст., сопровождающееся тошнотой и рвотой, учащенный пульс, частые головные боли. Выявлено повышение уровня норадреналина в суточной моче (550 мкг/сут (15–80)) при нормальном уровне адреналина. У пациента заподозрено наличие катехоламин-секретирующей опухоли, но по данным КТ и МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства объемные образования достоверно не визуализировались. В возрасте 14 лет был госпитализирован в НИИЦ эндокринологии с целью уточнения локализации образования и проведения хирургического лечения.

На момент госпитализации: рост 172 см (SDS 0,8), вес 61 кг, ИМТ 20,62 кг/м² (SDS 0,61), АД 135/80 мм рт.ст. (на фоне терапии доксазозином), тахикардия (112 уд/мин). Лабораторные тесты: повышение норметанефринов суточной мочи до 6048,9 > мкг/сут, метанефрины в пределах нормальных значений. С целью визуализации опухоли, секретирующей катехоламины, проведена сцинтиграфия с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (MIBG) с ОФЭКТ-КТ: обнаружено забрюшинное мягкотканное образование парааортально справа размерами 33×21×32 мм. После предварительной предоперационной подготовки препаратами альфа- и бета-адреноблокаторов лапаротомическим доступом проведено удаление параганглиомы справа. Морфологическая картина соответствовала вненадпочечниковой параганглиоме (3 балла по шкале PASS). В послеоперационном периоде уровни метаболитов катехоламинов в моче нормализовались, отменена терапия адреноблокаторами.

Пациенту проведено исследование панели генов, ассоциированных с развитием феохромоцитом и параганглиом, методом секвенирования

следующего поколения и в гене *SDHB* в 4 экзоне обнаружен патогенный вариант с.343C>T, р.Arg115Ter в гетерозиготном положении. Пациенту диагностирован синдром наследственных параганглиом 4-го типа.

Исследование гена *SDHB* проведено матери пациента, не имеющей клинических проявлений заболевания, у которой также выявлен вариант с.343C>T в гетерозиготном состоянии в гене *SDHB*. Запланировано детальное обследование матери пациента.

Выводы

Описанный случай иллюстрирует клиническую значимость функциональной визуализации и генетического тестирования для пациентов с параганглиомами и феохромоцитомами, что помогает в выборе оптимального лечения и реализации соответствующей программы наблюдения за пациентами и членами их семьи.

Ключевые слова: синдром наследственных параганглиом 4, параганглиома Цукеркандля, ген *SDHB*; сукцинатдегидрогеназа

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-31>

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: описание клинических случаев

А.А. Джамалудинова, Л.С. Созаева, Т.Ю. Ширяева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель

Описание клинических случаев синдрома резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ).

Введение

СРТГ — редкое наследственное заболевание, характеризующееся снижением чувствительности тканей к тиреоидным гормонам. В зависимости от генетического дефекта заболевание делится на 2 подтипа: альфа — связан с мутациями в гене, кодирующем альфа-рецептор тиреоидных гормонов, *THRA*, бета- связан с мутациями в гене, кодирующем бета-рецептор тиреоидных гормонов, *THRB*. У части пациентов с клиникой СРТГ-бета могут не обнаруживаться генетические дефекты в исследуемых генах. Данное сообщение посвящено бета-варианту заболевания, для которого характерны зоб, тахикардия и синдром гиперактивности. Лабораторно состояние проявляется повышением уровней свободного тироксина (св. Т4) и свободного трийодтиронина (св. Т3) при нормальном или повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ). Для СРТГ-бета характерны зоб, тахикардия и синдром гиперактивности.

Описание клинических случаев

Пациент 1. Мальчик, 10 лет, обследован по поводу дефицита внимания, повышенной потливости. Данные осмотра: рост 149,7 см (SDS +2,7), МТ 44,8 кг, ИМТ 19,9 кг/м² (SDS +1,67), щитовидная железа (ЩЖ) увеличена до I ст, легкая тахикардия (90–96 уд/мин), нормотония.

Данные лабораторных тестов: св. Т4 22,9 пмоль/л (11,2–18,6), св. Т3 9,7 пмоль/л (4,1–7,1), ТТГ 1,62 мМЕ/л (0,51–4,82), антитела (АТ) к тиреопероксидазе и рецептору ТТГ не повышены. По данным УЗИ ЩЖ: общий объем 8,2 см³, структура неоднородная. Тиреотропинома исключена по результатам МРТ головного мозга. Пациенту установлен диагноз СРТГ. В гене *THRB* выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант с.918A>C, характеризующийся как патогенный. У родителей данный вариант не обнаружен. Пациент находится под наблюдением, лечения не получает.

Пациент 2. Девочка, 14 лет, наблюдалась с 6 лет по поводу тахикардии, было выявлено повышение уровней св. Т4 до 63,5 пмоль/л, св. Т3 до 6,5 нмоль/л при уровне ТТГ 3,7 мкМЕ/мл, низких значениях антител к рецептору ТТГ. В течение нескольких лет периодически получала терапию пропилтиоурацилом и тиазолом, на фоне чего отмечалось повышение уровня ТТГ до 55 мкМЕ/мл. В возрасте 10 лет заподозрен СРТГ, пациентке отменена терапия анти тиреоидными препаратами, но в генах *THRB* и *ALB* (ген альбумина) изменений не обнаружено. Тиреотропинома исключена по результатам МРТ головного мозга. Пациентке установлен СРТГ без генетического дефекта. Родители пациентки здоровы, есть увеличение ЩЖ у нескольких родственников по отцовской линии. Проводится секвенирование экзона пациентки. Последнее обследование в возрасте 14 лет: рост 164,3 см (SDS +0,61), МТ 66,8 кг, ИМТ = 24,8 кг/м² (SDS +1,58), увеличение щитовидной железы до II степени, тахикардия (90–97 уд./мин). Лабораторные тесты: св.Т4 29,9 пмоль/л (11,2–18,6), св. Т3 9,22 пмоль/л (4,1–7,1), ТТГ 0,97 мМЕ/л (0,51–4,82), АТ к рецептору ТТГ и ТПО не повышены. УЗИ ЩЖ: общий объем 100 см³. По поводу тахикардии назначена терапия бета-адреноблокаторами. От тиреоидэктомии решено воздержаться, учитывая сложность компенсации гипотиреоза у пациентов с СРТГ. Продолжено наблюдение, при прогрессии размеров ЩЖ будет решен вопрос о тиреоидэктомии.

Выводы

Описанные случаи иллюстрируют клиническую и генетическую гетерогенность СРТГ и повышают осведомленность о данном редком наследственном синдроме.

Ключевые слова: синдром резистентности к тиреоидным гормонам, ген *THRB*, рецептор тиреоидных гормонов, зоб

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-32>

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению преждевременного полового развития центрального генеза, ассоциированного с нейрофиброматозом 1-го типа

В.А. Дивинская^{1*}, П.С. Гречка¹

¹ ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», Медицинская академия
имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Актуальность

Преждевременное половое развитие (ППР) — одно из наиболее серьезных нарушений полового созревания у детей, которое характеризуется появлением вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет [1]. Истинная форма данного заболевания обусловлена ранней активацией гипоталамо-гипофизарной системы, вследствие чего происходит стимуляция гонад гонадолиберинами.

Рассматриваемый клинический случай уникален этиологическим субстратом появления гонадотропинзависимого ППР, а именно наличием у ребенка глиомы, локализующейся в области дна третьего желудочка и хиазмально-оптической области в сочетании с нейрофиброматозом 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), имеющего аутосомно-доминантный тип наследования [2].

Описание случая

Впервые мать девочки обратилась к эндокринологу в октябре 2019 года с жалобами

на увеличение молочных желез, появление оволосения в аксиллярных областях и на лобке, специфический запах пота, снижение зрения, лабильность настроения, эпизоды насильственного смеха, повышенный аппетит, избыточная масса тела.

В ноябре 2019 г., в возрасте 5-ти лет ребенок был госпитализирован в эндокринологическое отделение с целью уточнения генеза преждевременного полового развития и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й физиологической беременности, родился в срок со средними антропометрическими показателями. С рождения на коже ребенка отмечаются множественные, различного размера пятна по типу «кофе с молоком» в области шеи, спины, живота, конечностей. Выставлен диагноз нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена). Наследственность по данному заболеванию отягощена по материнской линии: болезнь прослеживается у матери, бабушки и тети.

При поступлении в клинику: возраст ребенка 6 лет 3 месяца. Рост 119 см (SDS роста +0,43), масса тела — 31,5 кг, ИМТ 22,1 кг/м² (SDS ИМТ +2,88), Повышенного питания, двигательная и эмоциональная расторможенность, периодически приступы насильственного, немотивированного смеха, словарный запас ниже возрастного уровня, продуктивного контакта нет. На коже обилие пятен различной величины по типу «кофе с молоком» в перечисленных областях. Имеются клинические признаки преждевременного полового развития: увеличение молочных желез, гиперпигментация ареол, адренархе в аксиллярных областях и на лобке (Ax2 P2 Ma2 Me1) — 2-я стадия полового развития — TannerII.

Рентгенография левой кисти: костный возраст опережает паспортный на 1 год 5 месяцев.

Ультразвуковое исследование органов малого таза: матка цилиндрически-грушевидной формы, шеечно-маточный угол формируется, размеры превышают возрастную норму (62×15×12 мм).

Таблица 1. Гормональные показатели (27.11.2019 г.)

Гормон	Результат	Референсные значения
ТТГ	4,28 мЕд/л	0,4–5,0 мЕд/л
Т4 свободный	11,58 пмоль/л	10,0 –23,2 пмоль/л
Кортизол	1076 нмоль/л	160–660 нмоль/л
Пролактин	1621 мЕд/л	67–726 мЕд/л
17-ОН прогестерон	7,44 нмоль/л	0,1–2,7 нмоль/л

Таблица 2. Проба с гонадотропин-релизинг-гормоном (трипторелин 0,1 мг п/к)

Гормоны	Базальный уровень гонадотропных гормонов (до введения трипторелина)	Стимулированный уровень гонадотропных гормонов (через 1 час)	Стимулированный уровень гонадотропных гормонов (через 4 часа)	Референсные значения
ЛГ	1,16	21,59	27,09	0,03–3,9 мМЕ/мл
ФСГ	15,01	30,51	53,59	0,6–8,7 мМЕ/мл

Таблица 3. Гормональные показатели гонадотропных гормонов на фоне терапии трипторелином (через 3 месяца)

Гормоны	Результат	Референсные значения
ЛГ	0,74 мМЕ/мл	< 3,9
ФСГ	2,18 мМЕ/мл	0,1–11,3
Пролактин	64,1 нг/мл	1,6–13,1
Эстрадиол	9,8 нмоль/л	6–27

Эндометрий линейный. Правый яичник размерами 21×9 мм, левый — 23×10 мм. Содержат до 8–10 фолликулов диаметром до 3 мм.

Магнитно-резонансная томография головно-го мозга (МРТ ГМ): выявлен объемное образование левого зрительного нерва, хиазмально-селлярной области с распространением на таламус, 3-й желудочек, мозолистое тело, прозрачную перегородку до уровня тел боковых желудочков. После внутривенного контрастного усиления отмечается интенсивное накопление гадолиния опухолью в виде отграниченных участков до 10 мм. В мозжечке обширные гиперинтенсивные в T2 зоны, которые наиболее соответствуют спонгилоформной миелопатии, характерной для нейрофиброматоза 1-го типа.

Учитывая вышеизложенное верифицирован диагноз: гиперфункция гипофиза: истинное преждевременное половое развитие центрального генеза, гонадотропинзависимое. Гиперпролактинемия. Объемное образование головного мозга. Ожирение 2-й степени с ИМТ 22,1 кг/м² (SDS ИМТ+2,88). Нейрофиброматоз 1-го типа. Задержка психоречевого развития. Амблиопия обоих глаз.

Назначена терапия трипторелином (диферелином) в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно. Учитывая наличие объемного образования головного мозга, для дальнейшего лечения ребенок переведен в отделение онкогематологии, где инициирована полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу SIOP LGG со стандартной индукцией (показаний для оперативного лечения в данном случае не было).

Повторный осмотр эндокринолога через 3 месяца (после 3-х инъекций диферелина): отсутствует прогрессирование вторичных половых признаков, документирован допубертатный уровень гонадотропинов

Динамическое наблюдение эндокринолога через 6 месяцев (после 6-ти инъекций диферелина): отмечается регресс вторичных половых признаков: заметно уменьшился размер молочных желез, уменьшилась гиперпигментация ареолов, исчез специфический запах пота. Ребенок стал адекватно реагировать на происходящее, прекратились приступы насильственного смеха, нормализовался аппетит. Зарегистрирован стабильно допубертатный уровень гонадотропинов.

Через полтора года после старта терапии трипторелином продолжается регресс вторичных половых

признаков: молочные железы не пальпируются, отсутствует аденоархе в аксиллярных областях, уменьшилась степень оволосения в области лобка: Ах 1 Р 2 Ма 1 Ме 1 (Tanner II).

Уменьшилась разница костного и паспортного возраста (костный опережает паспортный на 1 год). По данным ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ): матка 26×12×6 мм (возрастная норма (27–37)×(13–19)×(5–9)), эндометрий 3 мм, правый яичник 22×12×11 мм, левый яичник 21×12×13 мм фолликулы до 2 мм, до 6-ти в одном срезе.

Рекомендовано продолжить терапию трипторелином по вышеуказанной схеме с контролем уровня ЛГ, ФСГ, пролактина и эстрадиола.

На фоне проведенной ПХТ по данным МРТ ГМ наблюдается уменьшение размеров всех опухолевых очагов, в том числе и очага в задних отделах хиазмальной области. Рекомендовано продолжить консолидирующую ПХТ.

Обсуждение

ППР является гетерогенным заболеванием. Современные методы исследования позволили установить целый ряд этиологических факторов в развитии ППР, установить генез активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. В свою очередь появились новые возможности лечения данного заболевания.

Среди многообразия причин истинного ППР в отдельных случаях диагностируется оптическая глиома, локализующаяся в области хиазмы и дна 3-го желудочка.

Описанный клинический случай демонстрирует пример такой опухоли на фоне системного заболевания — нейрофиброматоза 1-го типа (болезни Реклингхаузена).

Манифестация заболевания стартовала с появления вторичных половых признаков у девочки в возрасте 5-ти лет в виде увеличения молочных желез, оволосения в аксиллярных областях и на лобке, специфический запах пота. Спустя несколько месяцев присоединилась неврологическая симптоматика: двигательная расторможенность, эмоциональная лабильность, снижение зрения, периодические приступы насильственного смеха.

С целью диагностики этиологических факторов и патогенетических механизмов развития болезни в данном конкретном случае был выбран мультидисциплинарный подход к верификации диагноза.



Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа: комплаентность пациента как предиктор благоприятного течения заболевания. Описание клинического случая

Л.В. Дитковская², О.И. Марыина¹, М.Е. Туркунова²,
Л.В. Тыртова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», г. Санкт-Петербург

Введение

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) — редкое заболевание с аутосом-но-рецессивным типом наследования, обусловленное вариантами в гене аутоиммунного регуляторного фактора (*AIRE*), локализуемого на хромосоме 21q22.3. АПС 1 характеризуется наличием триады симптомов: хроническим кожно-слизистым кандидозом (ХКСК), первичным гипопаратиреозом и хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНН), а также полиморфностью других клинических проявлений, что затрудняет верификацию диагноза, своевременное начало заместительной терапии и повышает риск развития осложнений, угрожающих жизни пациента.

Материалы и методы

Девочке 15 лет с ранее диагностированным АПС-1 проведено комплексное обследование, включающее молекулярно-генетический анализ. Период наблюдения за пациенткой 7 лет.

Результаты (описание клинического случая)

Девочка от 3-й беременности, протекавшей на фоне хронической никотиновой интоксикации, герпетической инфекции, уреоплазмоза, отягощенного интранатального анамнеза (обвитие пуповиной вокруг шеи). Вес ребенка при рождении 2800 г, длина 48 см. В возрасте 9 лет впервые приступ тонико-клонических судорог, показатели электроэнцефалограммы в норме, однако зарегистрирован низкий уровень ионизированного Са 0,65 ммоль/л, повышение уровня Р 3,28 ммоль/л, заподозрен гипопаратиреоз. При обследовании в эндокринологическом отделении гипопаратиреоз подтвержден, диагностирован аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом (ТТГ 9,2 мкМЕ/мл, Т4 св 12,5 пмоль/л; АТкТПО 350 МЕ/ед), а в возрасте 10 лет ХНН и ХКСК. В связи с наличием нескольких аутоиммунных заболеваний в сочетании ХКСК проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружены компаундные гетерозиготные варианты

Основополагающими методами обследования данного пациента стали: МРТ головного мозга с внутривенным усилением, в процессе которого обнаружено опухолевое образование в области левого зрительного нерва, хиазмально-селлярной области, 3-го желудочка, мозолистого тела, прозрачной перегородки.

Убедительные данные получены в процессе проведения пробы с гонадотропин-релизинг-гормоном, свидетельствующие о преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

В раннем возрасте ребенок консультирован генетиком по поводу множественных пигментных пятен, расположенных в области шеи, спины, живота, конечностей. Установлен диагноз нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена). Наследственность по данному заболеванию отягощена по материнской линии: болезнь прослеживается у матери, бабушки и тети.

По факту верификации диагноза ППР ребенку назначена терапия трипторелином (диферелином — 3,75 мг 1 раз в 28 дней) с положительной динамикой в виде регресса вторичных половых признаков и отсутствия прогрессии биологического созревания (ускорения костного возраста).

Учитывая наличие опухолевого процесса в головном мозге, онкогематологом назначена консолидирующая ПХТ, результатом которой стало не только отсутствие продолженного роста опухоли, но и уменьшение размеров всех опухолевых очагов, стабилизация зрительной функции, исчезновение неврологической симптоматики в виде насильственного смеха, эмоциональной лабильности, поведенческими нарушениями.

Заключение

Своевременная диагностика причинных факторов истинного ППР имеет большое значение для исключения опухолевых образований центральной нервной системы.

В процессе верификации диагноза ППР ключевым моментом является проведение дифференциальной диагностики гонадотропинзависимых и гонадотропине независимых форм данного заболевания, от которого зависит патогенетическая терапия данного заболевания.

Список литературы

Eugster, E. A. (2019). Treatment of central precocious puberty. *Journal of the Endocrine Society*, 3(5), 965-972. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00036>

Brito, V. N., Spinola-Castro, A. M., Kochi, C., Koracek, C., Silva, P. C. A. D., & Guerra-Júnior, G. (2016). Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60 (2), 163-172. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000144>

в гене *AIRE*: p.R257X (с.769C>T) и с.967_969del13 (p.L323Sfs51*). В 14 лет выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Пациентка соблюдает диету, контроль гликемии проводится с использованием средств суточного мониторирования. Получает заместительную терапию препаратами левотироксина, минералокортикоидами и глюкокортикоидами. Хорошо компенсирована, комплаентность высокая.

Заключение

Ранняя диагностика АПС 1-го типа, полная верификация диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования, а также комплаентность пациента позволяет избежать тяжелых осложнений, угрожающих жизни пациента.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, кожно-слизистый кандидоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, ген *AIRE*
Контактное лицо: Дитковская Лилия Викторовна, к.м.н., доцент, декан факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Телефон: +7 (921) 759-68-57

e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-34>

Изменение фенотипа синдрома Мориака у подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в современных условиях

А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева, Е.Н. Райкина, Н.А. Гончарова, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Синдром Мориака — впервые описанный французским врачом Пьером Мориаком (P. Maugiac, 1882–1963) в 1930 г., симптомокомплекс, который развивается у пациентов с плохим гликемическим контролем: низкий рост, задержкой полового созревания, кушингоидный фенотип, выраженная гепатомегалия с повышенным уровнем ферментов печени.

В настоящее время частота встречаемости классического синдрома Мориака сократилась до спорадических случаев. Тем не менее у плохо компенсированных больных периодически встречаются мориакоподобные проявления, чаще у пациентов из неблагополучных семей. Приводим наши наблюдения.

Цель исследования

Описание 2 случаев синдрома Мориака без поражения печени.

Пациентка С., 14 лет. Девочка от 5 беременности, протекавшей на фоне курения матери. Роды 3 срочные с низкими весовыми показателями относительно гестационного возраста (SDS роста –0,87, ИМТ SDS массы тела –1,80), физическое развитие отставало с первого года жизни. СД1 диагностирован в возрасте 9 лет) в состоянии диабетического кетоацидоза (ДКА). Гликемия 17 ммоль/л, HbA1c 17,7%. В 10 лет диагностирована целиакия (на основании повышения титра специфических антител). Девочка из социально неблагополучной семьи, мама злоупотребляет алкоголем. Впервые в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обследована в возрасте 14 лет. Рост 133 см, SDS роста –4,3, Масса тела 30 кг, ИМТ 16,9 кг/м², SDS ИМТ –1,28. ИФР1–121,2 нг/мл. задержка полового развития (Таннер 1). Фенотипически умеренно выраженный матронизм. HbA1c 18,2%, средняя гликемия за 30 дней 20,2 ммоль/л. Суточная доза инсулина 0,9 ед/кг массы тела. МРТ головного мозга без особенностей. 0,90 ед/кг/сутки). Костный возраст на 9–10 лет. Дислипидемия при нормальном уровне печеночных трансаминаз. УЗИ органов брюшной полости — признаки умеренной гепатомегалии. Гинекологом диагностирована задержка полового созревания.

Пациентка Б., 16 лет. Из анамнеза: от 2-й физиологически протекающей беременности, 2 срочных родов с высокими ростовыми показателями относительно гестационного возраста (SDS длины тела 3,25, SDS ИМТ 0,57). Раннее психомоторное и физическое развитие по возрасту. СД1 с 9 лет, манифестация с кетоацидозом. Данные анамнеза чрезвычайно скудные. Девочка из многодетной семьи с невысоким социальным уровнем. Со слов, в школе самоконтроля не обучалась. Инъекции инсулина — с пропусками, без подсчета ХЕ и оценки уровня гликемии. Ежегодно — эпизоды тяжелого кетоацидоза, последний год — 4 раза, из них последний 6 мес. назад — с развитием комы, на фоне которой развилась острая почечная недостаточность с олигоурией, получила 16 сеансов гемодиализа. По поводу жирового гепатоза получала ежегодную инфузионную терапию (препараты неизвестны). Из хронических осложнений в 14 лет диагностированы диабетическая полинейропатия, нефропатия на стадии микроальбуминурии — ХБП С1 А2, получает терапию лизиноприлом. В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обследована впервые в возрасте 16 лет. Умеренно выраженный матронизм. Рост 141 см, SDS роста –3,48, Вес 37 кг, SDS ИМТ –0,80, задержка полового развития (Таннер 2, Me отсутствуют). Средняя гликемия за 90 дней — 16,7 ммоль/л. HbA1c 11,6%. Получает аналоги человеческого инсулина в суточной дозе 40–50 ед. Не выявлено дислипидемии и повышения АЛТ и АСТ, а также увеличения размеров печени и изменения



ее структуры по данным УЗИ. Отмечены референсные значения ИФР1, в гонадостате — пубертатные значения ЛГ, ФСГ, эстрадиола. Диагностированы артериальная гипертензия, синусовая тахикардия как проявления автономной нейропатии, фоновая ретинопатия, подтверждены нефропатия в стадии микроальбуминурия и полинейропатия.

Заключение

Ранние симптомы синдрома Мориака проявляются в задержке физического и полового развития, появлении жировых отложений на туловище и щеках, увеличении печени; в дальнейшем проявления становятся тяжелее: границы печени могут расширяться вплоть до уровня пупка, печень при пальпации плотная, увеличиваются жировые отложения на туловище; задержка роста и полового развития становятся более выраженными, вплоть до развития инфантилизма. В описанных нами наблюдениях, несмотря на достаточно характерный фенотип, отсутствуют проявления гепатомегалии и нарушения функции печени. В настоящее время такие случаи выраженного увеличения печени связывают с развитием гликогенной гепатопатии, обусловленной значительным накоплением гликогена в гепатоцитах. У второй пациентки при большей длительности сахарного диабета диагностированы специфические микрососудистые осложнения, вплоть до развития при ДКА острой почечной недостаточности при отсутствии проявлений гепатомегалии. Тем не менее, несмотря на некоторый клинический полиморфизм проявлений синдрома Мориака, это тяжелое осложнение является результатом полного пренебрежения самоконтролем со стороны пациента и его семьи в условиях низкого социального уровня семьи. Несмотря на значительный прогресс в терапии сахарного диабета за десятилетия, такие тяжелые клинические случаи встречаются в практике детского эндокринолога, что делает данное описание крайне актуальным.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, подростки, синдром Мориака, социальное неблагополучие

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-35>

Клинический случай синдромальной задержки роста в составе синдрома Ройфмана

С.Р. Еникеева, М.С. Панкратова, М.А. Карева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Синдром Ройфмана (СР) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования,

которое характеризуется задержкой роста, аномалиями развития скелета, задержкой умственного развития и дефицитом гуморального звена иммунитета. Причиной заболевания является нарушение процессов сплайсинга вследствие мутация гена *RNU4ATAC* с формированием неправильной структуры белка. СР является редкой патологией с единичными описаниями клинических случаев по данным мировой литературы.

Описание клинического случая

Пациент Н., 11 лет 9 мес, обратился в ЭНЦ впервые с жалобами на низкий рост — при обследовании 118,5 см, SDS роста –4,4.

Ребенок родился с задержкой внутриутробного развития (масса тела при рождении 1500 г SDS –5,69; длина тела 41 см SDS –5,25), сохраняющейся в динамике.

При первичном обследовании в отделении установлены особенности строения скелета (укорочение позвоночника, спондилохондродисплазия грудных и шейных позвонков), двусторонняя паховая грыжа с крипторхизмом, отставание костного возраста от паспортного на 5 лет, низкий уровень ИФР1 63 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит по данным пробы с клонидином (максимальный выброс 7,1 нг/мл). Рекомендована заместительная терапия соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сутки, которая в связи с сохранением невысоких темпов роста и отсутствия увеличения ИФР-1 постепенно увеличена до 0,05 мг/кг/сут. Учитывая выраженную соматогенную задержку пубертата, с 15 лет мальчик получил два курса терапии тестостероном (50 мг 1 раз в 28 дней в/м), с выраженным положительным эффектом в виде ускорения темпов роста, набора мышечной и общей массы тела. Выраженного ускорения темпов костного созревания на фоне проводимой терапии не отмечено.

За период терапии соматропином (3 года) вырос на 21,5 см (dSDS –0,4). В настоящее время ребенку 16 лет, его рост составляет 140 см (SDS роста –4,8). Прогнозируемый конечный рост с учетом костного возраста — 162,8 см по Bayley-Pinneau, 157,7 см по Tanner Whitehouse.

Для уточнения причины патологии проведено полное секвенирование экзона в 12 лет 10 месяцев.

Метод

Массовое параллельное секвенирование (МПС, NGS). Секвенирование выполнено на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x75 п.о.)

Результаты

В гене *RNU4ATAC* выявлена компаунд-гетерозиготность по следующим вариантам:

GRCh37/hg19 chr2: 122288510G>A (rs575472572, MAF=0.00006), описан при примордиальном низме с микроцефалией; патогенность: вероятно патогенный.

GRCh37/hg19 chr2: 122288473G>A, не описан; патогенность: вариант с неопределенной клинической значимостью.

Заключение

Описан клинический случай пациента с задержкой роста в составе синдрома Ройфмана. Задержка роста является частым проявлением СР, однако в связи с редкостью заболевания недостаточно данных о тактике ведения, прогнозе и эффективности лечения пациентов. Необходим всесторонний поиск этиологии задержки роста у детей с целью проведения соответствующего лечения и накопления данных о ведении детей при выявлении редкой синдромальной патологии.

Финансирование. Работа проведена в рамках темы госзадания «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей»

Ключевые слова: синдром Ройфмана, низкорослость, примордиальный нанизм, полное секвенирование экзона

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-36>

Ранняя манифестация надпочечниковой недостаточности при X-сцепленной адренолейкодистрофии: описание клинических случаев

С.Р. Еникеева, Л.С. Созаева, И.С. Чугунов, М.А. Карева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД) — тяжелое наследственное заболевание с дегенеративным поражением нервной системы и развитием первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН). Считается, что ПНН, связанная при X-АЛД с деструкцией клеток коры надпочечников, манифестирует у пациентов старше трех лет. Целью данной публикации является описание клинических случаев с нетипичной ранней манифестацией ПНН у пациентов с X-АЛД.

Описание клинических случаев

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» наблюдаются 3 пациента с генетически подтвержденным диагнозом X-АЛД, с манифестацией ПНН до трех лет.

Пациент А. 7 лет. С рождения развивался с задержкой психомоторного развития, выраженное ухудшение состояния отмечено в 1,3 года — регресс приобретенных навыков, выраженная сонливость и гипотония. Диагноз X-АЛД установлен в 1,5 года в связи с диагностикой заболевания у старшего брата. По результатам обследований в это же время установлена ПНН (АКТГ 914,4 пг/мл;

кортизол 164,7 нмоль/л), инициирована заместительная терапия гидрокортизоном, флудрокортизон добавлен к терапии в 2,5 года.

Пациент Б. 13 лет. Впервые обследован также в 1,5 года в связи с отягощенным наследственным анамнезом (у старшего брата диагностирована церебральная форма X-АЛД). По результатам обследования выявлен высокий уровень АКТГ (333 пг/мл) без клинических проявлений ПНН. Инициирована заместительная терапия гидрокортизоном. В 2 года 7 месяцев в терапию добавлен флудрокортизон в связи с диагностикой минералокортикоидной недостаточности.

Пациент В. 13 лет. С 1,5 года отмечалась выраженная слабость, помутнение сознания, рвота, однократные тонико-клонические судороги на фоне инфекционных заболеваний, нарастание гиперпигментации кожных покровов. Диагноз ПНН был установлен в возрасте трех лет при первичном обращении к эндокринологу на основании лабораторных обследований (АКТГ 1250 пг/мл, кортизол 9 нмоль/л). Назначена заместительная терапия гидрокортизоном, флудрокортизон добавлен к терапии в 4 года 4 месяца.

К моменту публикации тезиса у пациентов А. и В. диагностирована изолированная ПНН, как форма X-АЛД. У пациента Б. в возрасте 4,5 года выявлены изменения на МРТ головного мозга и установлена церебральная форма X-АЛД, по поводу чего в 5,5 года проведено лечение аутологичными CD34⁺ клетками, модифицированными лентивирусным вектором в рамках испытания генной терапии X-АЛД BlueBirdBio. В настоящее время отмечается стабилизация заболевания, находится на динамическом наблюдении.

Заключение

Данные клинические случаи иллюстрируют возможность ранней манифестации ПНН в структуре X-АЛД. Таким образом, необходимо обследовать всех пациентов мужского пола с ПНН независимо от возраста манифестации для исключения адренолейкодистрофии, также необходимо проводить скрининг на наличие ПНН независимо от возраста установления X-АЛД.

Ключевые слова: X-сцепленная адренолейкодистрофия, надпочечниковая недостаточность, ранняя манифестация

Контактное лицо: Еникеева Софья Рустэмовна, аспирант НИИ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Телефон: 8 (917) 802-30-42

e-mail: Enikeeva.Sofia@endocrincentr.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-37>

Описание клинической картины сахарного диабета с дигенным наследованием мутаций, ассоциированных с MODY3 и MODY12, у членов одной семьи

И.А. Еремина, Е.Н. Райкина, Е.В. Титович, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Мутации в гене *HNF1a* лежат в основе развития сахарного диабета (СД) MODY3, одной из наиболее частых форм MODY. Нарушения углеводного обмена чаще диагностируются в возрасте старше 10 лет, характерно прогрессирование заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до манифестного диабета с относительно высоким риском развития осложнений. Мутации в гене *ABCC8* являются причиной неонатального сахарного диабета, а также редко встречающегося СД MODY12, который по течению схож с MODY3. При данных формах MODY отмечается высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, однако с течением времени пациентам может потребоваться инициация инсулинотерапии.

Клинический пример

Пациент А., 17 лет. Мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета. При рождении рост 55 см, масса тела 4100 г. Ранний анамнез без особенностей.

В возрасте 12,5 года впервые случайно выявлена гипергликемия натощак 13 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) не исследовался, SDS IMT = -0,27. Инсулинотерапия не была назначена в связи с отказом родителей. В 14,5 года в связи с диагностикой у матери СД MODY3 проведено исследование гена *HNF1a* — выявлен патогенный вариант p.R54X в 1-м экзоне (идентичный варианту матери пробанда), установлен диагноз СД MODY3.

В 15 лет госпитализирован с декомпенсацией заболевания без кетоза: повышение гликемии до 8,5–13,8 ммоль/л. HbA1c — 9,8%, глюкозурия. Назначена терапия инсулином продленного действия в дозе 0,2 Ед/кг/сут. В последующем пациент часто пропускал инъекции инсулина, употреблял большого количества легкоусвояемых углеводов.

В 16,5 лет повторно госпитализирован с декомпенсацией заболевания без кетоза. HbA1c — 11,1%, глюкозурия. Пациент был переведен на терапию глибенкламидом 20 мг/сут с последующим добавлением к терапии инсулина длительного действия 0,2 Ед/кг/сут. На фоне данной терапии

и отсутствия соблюдения диеты сохранялась гипергликемия 11–14 ммоль/л.

В 17 лет пациент самостоятельно отменил всю терапию, гликемию исследовал крайне редко, диету не соблюдал. На этом фоне HbA1c — 20,5%. Терапия инсулином продленного действия была возобновлена, однако применялась нерегулярно.

Через 2 месяца мальчик впервые был обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: при поступлении гликемия 18,6 ммоль/л, кетоны крови 0,1 ммоль/л. SDS IMT +1,011, HbA1c — 12,6%, островковые аутоантитела (GADA, IA2A, IAA, ZnT8A) отрицательные. Иницирована интенсифицированная схема инсулинотерапии, на суточной дозе 0,9 Ед/кг достигнут выраженный положительный эффект в виде нормализации показателей гликемии (4,5–7,8 ммоль/л). При проведении пробы со стандартным жидким завтраком гликемия натощак составила 5,09 ммоль/л, С-пептид — 1,1 нг/мл (при норме 1,1–4,4), максимальный подъем гликемии в ходе пробы отмечен на 120 мин — 14,36 ммоль/л, С-пептида на 60 минуте — 3,41 нг/мл. Специфических осложнений у пациента не диагностировано. Проведено молекулярно-генетическое исследование панели генов, ассоциированных с сахарным диабетом, помимо вышеописанного варианта в гене *HNF1a* в гене *ABCC8* в 10-м экзоне обнаружен вариант p.R521X с неустановленным клиническим значением. Пациент был выписан на инсулинотерапии. Через 3 месяца на фоне улучшения гликемического контроля госпитализирован повторно (HbA1c — 10,3%): переведен на терапию глибенкламидом 5,25 мг/сут с положительным эффектом (гликемия в стационаре от 4,5 до 9,3 ммоль/л). Через 2 месяца в домашних условиях гликемия натощак 5,6–8 ммоль/л, в течение дня до 13 ммоль/л, доза глибенкламида была увеличена до 2,5 мг х 3 раза в день.

Пациентка Л., 37 лет, мать пробанда. В 20 лет диагностирован гестационный СД: во 2 триместре беременности гликемия натощак 9 ммоль/л, от обследования и инсулинотерапии отказалась. В 32 г. при обследовании по поводу желчнокаменной болезни выявлена гипергликемия, вес в норме, проведено исследование генов *HNF1a* и *GCK* — выявлен патогенный вариант p.R54X в гене *HNF1a*. До настоящего времени сахароснижающую терапию не получала, соблюдала диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, HbA1c от 4,8 до 9,4%. На момент обследования сына в НМИЦЭ HbA1c — 6,7%, как и у сына, в гене *ABCC8* обнаружен вариант p.R521X.

Пациентка С., 8 лет, сестра пробанда. HbA1c — 5,4%, гликемия натощак — 4,7 ммоль/л. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены варианты p.R54X в гене *HNF1a* и p.R521X в гене *ABCC8*.

Заключение

По данным литературы, для СД MODY, ассоциированного с вариантами в генах *HNF1a* и *ABCC8*,

характерны разные варианты течения заболевания с разной степенью нарушений углеводного обмена, в зависимости от места расположения мутации в гене и ее тяжести. Нами представлено описание клинико-лабораторного полиморфизма течения заболевания у представителей одной семьи с сочетанием одинаковых мутаций в двух представленных генах. Более тяжелое течение заболевания у пробанда по сравнению с матерью, с более ранней диагностикой и выраженными нарушениями углеводного обмена, невысокой чувствительностью к сульфонилмочевине, по-видимому, обусловлено низкой комплаентностью пациента и питанием с высоким содержанием легких углеводов. Отсутствие нарушений углеводного обмена у сестры пробанда может быть обусловлено маленьким возрастом, что требует дальнейшего динамического наблюдения.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-38>

Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа и идиопатической локализованной инволюционной липоатрофии у ребенка

И.А. Еремина, М.П. Колтакова, Е.В. Титович,
Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Локализованные формы липоатрофий (ЛА) подразделяются на идиопатические и возникшие вследствие различных повреждений подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) (травм, абсцесса, локального и системного заболевания соединительной ткани (волчанка, лимфома и т.п.), инъекций (при введении инсулина, вакцин, антибиотиков, кортикостероидов и др). Идиопатическая ЛА чаще наблюдается у молодых женщин. Возможно симметричное двустороннее поражение ПЖК и спонтанная регрессия в течение нескольких месяцев. Для идиопатической ЛА характерно локальное уменьшение жирового слоя на ягодицах, пояснице, животе, плечах, возникающее без предшествующих провоцирующих факторов.

Пациентка М., 7 лет, сахарный диабет 1-го типа (СД1) с 3,5 года, манифестация классическая с диабетическим кетоацидозом. Инициирована инсулинотерапия (Детемир и Лизпро). Через год самостоятельно инициирована помповая инсулинотерапия с помощью беспроводной помпы, которая устанавливалась на боковой поверхности плеч обеих рук, где через несколько месяцев стало отмечаться появление ЛА. После смены мест установки — полное

восстановление ПЖК в течение года. Затем в области инъекций инсулина и рядом (живот, бока, ягодицы, поясница) появление ЛА возобновились. Переход с помповой инсулинотерапии на интенсифицированную схему, смена препаратов инсулина не повлияли на выраженность и количество ЛА. В 4 года диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит, назначена заместительная терапия левотироксином натрия.

При осмотре: рост 134,5 см (SDS 1,5), вес 27,5 кг (SDS -0,3). Обращает на себя внимание гипермобильность суставов. ПЖК развита умеренно, распределена неравномерно. В местах введения инсулина отмечаются симметричные очаги ЛА на животе и пояснице до 1–2 см в диаметре, очаги липогипертрофии на бедрах до 10 см в диаметре. В непосредственной близости с местами введения инсулина — симметричные очаги ЛА до 7 см в диаметре в центральной области ягодиц (ниже мест введения инсулина). В тех участках, в которые не выполнялись инъекции инсулина, — двусторонние симметричные и односторонние очаги на переднебоковой поверхности туловища до 1–1,5 см в диаметре.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики причин развития ЛА, так как появление очагов отмечается как в местах введения инсулина, так и вне этих зон. Идиопатические ЛА обычно развиваются в тех же областях тела, предназначенных для инъекций инсулина, что также затрудняет дифференциальную диагностику. Для постинъекционных ЛА не характерно появление вне мест инъекций. В обоих случаях может отмечаться спонтанный регресс очагов ЛА. Предполагается, что в патогенезе идиопатических ЛА играет роль аутоиммунный компонент, что подтверждается данными гистологических исследований. Таким образом, риск их развития выше у лиц с данной сопутствующей аутоиммунной патологией. В представленном случае — сочетание аутоиммунного СД с тиреоидитом. В настоящее время эффективных методов лечения идиопатической ЛА не существует. С незначительным эффектом применяются местные мази с противовоспалительным действием. При диабетических ЛА рекомендована смена мест инъекций, в тяжелых случаях предлагается перевод с аналогов на человеческие инсулины. Однако это может быть сопряжено с ухудшением качества жизни пациента, а физиотерапевтические методы показали низкую эффективность.

*Контактное лицо: Еремина Ирина Александровна, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
Телефон: +7 (926) 121-40-80
e-mail: Eremina.Irina@endocrincentr.ru*



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-39>

Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 17,20-лиазы

А.И. Зайниева, М.Р. Шайдуллина^{1,2}

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Введение

Дефицит 17,20-лиазы — редкий вариант врожденной дисфункции надпочечников, характеризующийся нарушением синтеза кортизола, половых стероидов и избыточной продукцией минералокортикоидов, что проявляется низкорениновой артериальной гипертензией, сексуальным инфантилизмом у девочек и неоднозначными или женскими гениталиями у мальчиков.

Материалы и методы

Анализ клинического случая пациента с отражением особенностей течения редкого заболевания.

Результаты

Девочка М., 15 лет 10 месяцев, обратилась с жалобами на отсутствие вторичных половых признаков. У родителей близкородственный брак (двоюродные брат с сестрой), другие дети в семье (сестра 20 лет, брат 17 лет) здоровы. На первом году жизни пациентка была прооперирована по поводу двусторонней паховой грыжи.

В физикальном статусе: рост 155 см (SDS –1,19), ИМТ 19,14 кг/м² (SDS –0.50)

Наружные половые органы: сформированы по женскому типу, половое развитие 1 по шкале Таннера. Рутинное измерение артериального давления не обнаружило патологических отклонений. В результате оценки эндокринного статуса выявлены признаки гипергонадотропного гипогонадизма: ЛГ 21,4 mIU/ml, ФСГ 16,2 mIU/ml, эстрадиол — 7,8 пг/мл. По данным УЗИ матка и яичники не визуализированы. Исследован кариотип — 46 XY. Повторное УЗИ обнаружило гонады в нижней трети паховых каналов с обеих сторон, справа 2,5×1,2×0,8 см, слева 2,5×1,4×0,8 см, без структурных отклонений. Проведено молекулярно-генетическое исследование (панель «нарушение формирования пола»), обнаружен патогенный вариант в гене CYP17A1 в гомозиготном состоянии — с.1096G>A, ранее описанный при изолированном дефиците 17,20-лиазы. Исследование спектра стероидных гормонов подтвердило нарушение стероидогенеза: кортикостерон — 208,0 нмоль/л (1–50,0), дезоксикортикостерон — 3,81 нмоль/л (0,0–1,0), прегненолон 94,0 нмоль/л (0–7,0), прогестерон 7,3 нмоль/л (0–1,5), тестостерон — менее

0,15 нмоль/л (0.30–2,5), кортизон — 12 нмоль/л (17–84), дегидроэпиандростерон — 0,4 нмоль/л (4–50,0). Дополнительно произведена оценка концентрации АКТГ — 77,67 пг/мл (7.2–63.3), Ренина (прямое определение) — 49,74 мЕд/л (2,8–39,9). Суточное мониторирование артериального давления не выявило гипертонической нагрузки. Проведена двухсторонняя гонадэктомия, гистологическое заключение — незрелая ткань яичек. Назначена заместительная гормональная терапия препаратами эстрадиола.

Выводы

Представлен нетипичный вариант течения редкой формы ВДКН — дефицита 17–20-лиазы без артериальной гипертензии.

Контактное лицо:

Шайдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань, Россия

Заведующая отделением, врач — детский эндокринолог отделения эндокринологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, Казань, Россия

Телефон: +7 (960) 045-67-79

e-mail: zizi97@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-40>

Поиск новых генов-кандидатов сахарного диабета 1-го типа в семьях с несколькими больными сибсами

Ю.М. Зуфарова, Е.В. Титович, И.А. Еремина, К.Г. Забудская, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Риск развития СД1 при наличии известных предрасполагающих генетических факторов составляет около 12%. Чаще регистрируются спорадические случаи, в то время как семейные формы составляют около 10% от общего числа. При этом наличие СД1 у родственника первой степени родства увеличивает этот риск до 40%. Поиск генетических предикторов развития СД1 в настоящее время представляет значительный научный интерес. Большая часть опубликованных исследований посвящена полногеномному поиску ассоциаций, подавляющее большинство из которых находится в интронных областях, в то время как наше исследование было направлено на попытку обнаружить патогенные варианты в кодируемой части генома.

Материалы и методы

Проанализированы клиничко-лабораторные данные 30 ядерных семей. Членам 10 семей проведено

полноэкзомное секвенирование методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения.

Результаты

В выборку вошли 26 семей с двумя и более сибсами с СД1, 3 семьи с одним родителем и ребенком с СД1, 1 семья, где оба родителя и ребенок с СД1. Медиана возраста манифестации СД1 в группе детей, заболевших первыми, составила 4,1 года [2,8;5,6], в группе детей, заболевших вторыми, соответствовала 4,6 года [3,2;7,4]. Корреляции возраста манифестации СД1 между двумя сибсами не было найдено ($r=0,322$, $p=0,515$). В семьях с двумя сибсами с СД1 уровень гликированного гемоглобина на момент обследования не отличался ($p=0,879$): в группе сибсов, заболевших первыми в семье, уровень Hb1Ac составил 8% [7,3;9,2], в группе сибсов, заболевших вторыми — 7,9% [7,2;9,1]. Предварительные результаты полноэкзомного секвенирования не выявили моногенной причины развития заболевания, наличие дигенного характера наследования также не установлено.

Заключение

По результатам нашего исследования корреляции возраста манифестации СД1 между сибсами не выявлено. Однако обращает внимание практически совпадение возраста развития заболевания у первого и второго ребенка в семье, что может быть связано с воздействием одних и тех же факторов окружающей среды на фоне предрасполагающей генетической основы в одной семье на возникновение СД1. Предварительные результаты полноэкзомного секвенирования не установили наличие моногенного или дигенного типа наследования в семейных случаях. В связи с отсутствием достаточной информации о генетических предикторах развития СД1 необходимо проведение полноэкзомного секвенирования в ядерных семьях с большей выборкой.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-41>

Клинический случай редкого наследственного заболевания, сопровождающегося выраженной задержкой роста — 3-М синдром

З.С. Зюзикова, Е.В. Нагаева, Н.Н. Волеводз,
В.А. Петеркова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

3-М синдром — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся тяжелой

пре- и постнатальной задержкой роста (конечный рост 120–130 см), характерными фенотипическими особенностями при сохранном интеллекте.

Пациент П., 3 года, обратилась с жалобами на задержку роста. Девочка от 1-й беременности, 1 срочных оперативных родов на 42 недели. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, на 20-й неделе гестации по данным УЗИ плода диагностировано укорочение трубчатых костей.

Масса тела при рождении 2330 г (SDS массы тела –3,13), длина тела 44 см (SDS длины тела –3,67), оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловлено проявлениями внутриутробного инфицирования, респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонией, задержкой внутриутробного развития. На первом году жизни отмечалась задержка моторного развития.

Учитывая фенотипические особенности, девочка консультирована генетиком, кариотип нормальный женский, 46XX. Выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене CUL7 (с.3041T>G и с.3902C>G), что позволило диагностировать 3-М синдром.

При обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ обращало на себя внимание наличие множественных стигм дисэмбриогенеза: выступающий лоб, скошенные пятки, короткая шея, короткие пальцы. Рост 72,7 см, SDS роста — 5,65, вес 9,3 кг, SDS ИМТ 0,46, верхний сегмент 43,0 см, SDS верхнего сегмента –5.74, нижний сегмент 29,7 см, SDS нижнего сегмента –4.27, соотношение сегментов 1,45 (норма). При обследовании костный возраст отставал от паспортного на 1,5 года, уровень тиреоидных гормонов, ИФР-1 соответствовал нормальным значениям. Иницировано пробное лечение рекомбинантным гормоном роста.

Представленное клиническое наблюдение отображает особенности проявлений 3-М синдрома: низкие показатели массы и длины тела при рождении, выраженная задержка роста в дальнейшем, фенотипические особенности. Вопрос о лечении рекомбинантным гормоном роста остается дискуссионным в виду малочисленности заболевания.



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-42>

Сложности диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 бета-ГСД) у пациентки с отсутствием вирилизации наружных гениталий

Т.Е. Иванникова¹, Ю.В. Тихонович¹, М.А. Варичкина¹,
А.А. Колодкина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Дефицит 3 бета-гидроксистероиддегидрогеназы (3 бета-ГСД) — редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), составляющая около 1% среди всей структуры ВДКН. Заболевание ассоциировано с дефектом гена *HSD3B2*. Для пациентов обоего пола характерно наличие глюко- и минералокортикоидной недостаточности, гермафродитное строение наружных гениталий, повышение уровня 17-гидроксипрегненолона, ДГЭА, ДГЭА-С. Отсутствие вирилизации наружных гениталий у ряда пациенток с данной формой ВДКН при отсутствии достоверных методов гормональной верификации диагноза приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза заболевания.

Клинический случай

Пациентка от здоровых родителей, неродственного брака. При рождении вес 3740 г, длина тела 54 см. По Апгар 6–8 баллов. С 14-го дня жизни появились частые обильные срыгивания, вялость, вялое сосание, отсутствие прибавки веса.

При обследовании по месту жительства выявлена гиперкалиемия без гипонатриемии (натрий 137 ммоль/л), повышение уровня ренина до 184 мкМЕ/мл, 17-ОНП до 30,3 нмоль/л, ДГЭА-С до 247 мкг/дл, тестостерона до 3,24 нмоль/л; признаки гиперплазии надпочечников по УЗИ.

Установлен диагноз ВДКН, сольтеряющая форма. Назначена терапия гидрокортизоном (25 мг/м²/сутки) и флудрокортизоном (0,1 мг/сутки) (не получала).

На фоне монотерапии глюкокортикоидами (препарат получала в виде порошка через назогастральный зонд) сохранялись срыгивания, вялое сосание, сонливость, отсутствие прибавки веса.

При осмотре в Сеченовском Центре материнства и детства в возрасте 1,5 месяца рост 55 см, вес 3,5 кг. Состояние ближе к тяжелому, отмечались дефицит веса (SDS ИМТ –2,78), сухость кожи, снижение тургора тканей. Наружные гениталии развиты правильно по женскому типу.

При обследовании была выявлена гипонатриемия до 125 ммоль/л, гиперкалиемия, повышение АКТГ до 291 пг/мл, тестостерона до 3,5 нмоль/л. По данным УЗИ органов малого таза матка и придатки расположены в типичном месте. Кариотип 46XX.

Учитывая анамнез, клиническую картину, лабораторные данные проводилась дифференциальная диагностика между первичной хронической надпочечниковой недостаточностью и редкими формами ВДКН.

По результатам мультистероидного анализа крови выявлено повышение 17-гидроксипрегненолона до 1390 нмоль/л (0–20), ДГЭА до 198 нмоль/л (0–13), что позволило заподозрить дефицит 3 бета-ГСД и провести коррекцию заместительной терапии. В дальнейшем, диагноз был подтвержден молекулярно-генетически: в гене *HSD3B2* выявлена замена в 4-м экзоне с.690G<A (p.Trp230Ter) в гомозиготном состоянии.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики дефицита 3 бета-ГСД у пациенток с отсутствием вирилизации наружных гениталий, а также высокую информативность мультистероидного анализа крови в диагностике редких форм ВДКН. Своевременная генетическая верификация диагноза является необходимой для определения долгосрочной тактики ведения пациентов, прогноза заболевания и медико-генетического консультирования семьи.

Ключевые слова: 3 бета-ГСД, ВДКН, *HSD3B2*

Контактное лицо: Иванникова Татьяна Евгеньевна, врач — детский эндокринолог ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия.

Телефон: +7 (916) 656-42-45

e-mail: ivannikovate@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-43>

Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *DUOX2*

К.А. Ионицы, А.А. Семенова, Т.Ю. Ширяева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

В мировой литературе имеются многочисленные описания врожденного гипотиреоза (ВГ) с подтвержденной мутацией гена *DUOX2*. Известно более 20 различных мутаций. ВГ, обусловленный мутациями *DUOX2*, может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно. Особенностью данного клинического случая у пациента с подтвержденной мутацией в гене *DUOX2* является наличие папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ), развившегося в раннем детском возрасте.

Клинический случай

Пациентка 3-х лет, поступила с жалобами на объемное образование в области шеи справа. Известно, что у бабушки по линии отца в детском возрасте диагностирован узловой зоб. По месту жительства по данным УЗИ ЩЖ выявлено узловое изоэхогенное образование, занимающее всю правую долю (TIRADS 3). При обследовании в центре в правой доле с переходом на перешеек определялось образование размерами 47×43×23 мм, с четкими, ровными контурами, пониженной эхогенности, при ЦД — с преимущественно перинодулярным кровотоком (EU-TIRADS 4). В гормональном профиле: кальцитонин 4,35 пг/мл; тиреоглобулин (ТГ) 846,9 нг/мл (3,5–77). Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия: фолликулярное новообразование ЩЖ (Bethesda IV). Выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия. При гистологическом исследовании: инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака правой доли ЩЖ с очагами инвазии в собственную капсулу и очагом сосудистой инвазии. Инвазии за пределами капсулы не обнаружено. При ИГХ-исследовании обнаружена экспрессия галектина-3 и цитокератина-19 в клетках опухоли. Через 2 месяца выполнена окончательная тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией. Инициирована терапия левотироксином натрия. Проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлены гетерозиготные варианты с.2895 2898del: p.S965fs (rs530719719; HGMD: CD021412; описан; патогенный) и с.А4637G: p.E1546G (rs201229193; HGMD: SM1313824; патогенность: вариант неопределенной значимости).

Биаллельные мутации гена *DUOX2*, описанные при ВГ с дисморфогенезом ЖЩ (ОМIM #607200), у матери выявлены аналогичные мутации.

Через 4 месяца после операции проведена радио-йодтерапия I-131. По данным ОФЭКТ/КТ определяется остаточная тиреоидная ткань. При контрольных обследованиях через 6 и 12 месяцев данных за рецидив заболевания не выявлено.

Заключение

Данное клиническое наблюдение показывает, что мутация в гене *DUOX2* может вызывать не только легкое течение гипотиреоза, но и приводить к злокачественному перерождению ЩЖ у детей раннего возраста. В отечественной литературе подобный случай описан впервые. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить распространенность и возможный прогноз при носительстве мутантного гена *DUOX2* при семейных вариантах немедулярного рака ЩЖ. Настоящее наблюдение подчеркивает важность учета семейного анамнеза для скрининга данной патологии в популяции.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, ген *DUOX2*, гипотиреоз, ранний детский возраст

Контактное лицо: Ионицы Каролина Андреевна, врач-ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия

Телефон: 8 (950) 539-00-13

e-mail: karolina.ionicy.97@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-44>

Значение молекулярно-генетического исследования в диагностике соматотропной недостаточности у ребенка раннего возраста

М.А. Квасова¹, Е.В. Колбасина², В.В. Мещерякова¹,
Д.А. Рукина¹, А.П. Ташлыкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород

Введение

Диагностика соматотропной недостаточности (СТГ-дефицит) затруднена у детей раннего возраста из-за невозможности проведения пробы с инсулином у детей до 5 лет. У пациентов с гипопитуитаризмом задержка роста становится заметной уже на 2-м году жизни, а к 4 годам жизни дети прибавляют не более 2–3 см в год. Таким образом, в возрасте 5 лет данные пациенты уже будут иметь выраженную задержку роста. Раннее выявление заболевания будет способствовать своевременному началу



заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР).

Материалы и методы

Родители пациента М. обратились к эндокринологу с жалобами на низкий рост, отставание в росте заметили с 2 лет. Ребенок от 2 беременности, роды в срок, с Мт 3,1 кг, Дт 51 см. Генеалогический анамнез: у старшей сестры в возрасте 5 лет подтвержден СТГ-дефицит (на основании 2-х СТГ-стимуляционных проб). В настоящее время на фоне лечения рГР отмечается положительная динамика (за 8 лет + 61 см). В семье низкорослость по линии матери: рост матери — 159 см, бабушки — 157 см.

Результаты

При обследовании в возрасте 3,5 года: длина тела 82 см (SDS роста $-4,0$), масса тела 11 кг, ИМТ 16,4 (SDS ИМТ $-0,6$). Мозговой череп преобладает над лицевым. По внутренним органам без патологии. Выполнено исследование панели генов «Гипопитуитаризм» — в гене GHRHR выявлен ранее не описанный вариант (chr7:30975859C>G, c.965C>G), приводящий к аминокислотной замене p.Ser322Cys в гетерозиготном состоянии, а также протяженная делеция, включающая 1–4 экзоны, в гетерозиготном состоянии. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в гене GHRHR описаны при изолированном дефиците гормона роста, тип IV.

В возрасте 3 лет 11 месяцев пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Выявлена выраженная задержка роста (SDS роста $-4,0$), отставание костного возраста от хронологического на 1,15 г., низкий уровень ИФР-1 (21,96 нг/мл). Недостаточности других тропных гормонов гипофиза не получено.

Заключение

Диагностирован гипопитуитаризм: изолированный СТГ-дефицит. Проведение молекулярно-генетического обследования и наличие доказанной мутации в гене, ассоциированном с развитием изолированного СТГ-дефицита, в данном случае позволило установить диагноз без проведения стимуляционных проб у ребенка в возрасте трех лет и назначить терапию рГР. У детей до 5 лет с отягощенным семейным анамнезом по низкорослости показано проведение медико-генетического исследования для своевременной диагностики и лечения СТГ-дефицита.

Контактное лицо: Квасова Мария Александровна, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Телефон: +7 (906) 353-95-55

e-mail: mail.ru.77@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-45>

Заместительная гормональная терапия у пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера

Ю.В. Ковалева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Введение

Синдром Шерешевского — Тернера (СШТ) является наиболее частой причиной нарушения половой дифференцировки. В связи с отсутствием выработки эстрогенов дисгенетичными яичниками не происходит формирования нормального пубертата, а также наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), раннее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациенток с СШТ 90% требуют заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для инициации и/или для достижения прогресса в половом развитии и профилактики поздних осложнений дефицита эстрогенов.

Материалы и методы

Обследовано 14 девочек-подростков в возрасте 12–19 лет (средний возраст $16,4 \pm 3,2$ года). Диагноз СШТ устанавливался по результатам цитогенетического исследования. У всех пациенток проводилось измерение антропометрических данных, оценка костного возраста. Степень полового развития оценивалась по шкале J. Tanner. Выполнялось исследование гормонов крови (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, эстрадиола, АМГ), УЗИ органов малого таза, остеоденситометрия. В биохимическом анализе крови оценивали уровень глюкозы, липидограмму.

ЗГТ начинали с монотерапии эстрогенами: выбирали пероральный препарат эстрадиола валерата 0,5 мг/сут или трансдермальный препарат 0,1% геля эстрадиола гемигидрата 0,25 мг/сут. В дальнейшем проводилось постепенное (каждые 6 мес.) увеличение дозы до 1 мг/сут, а затем 1,5 и 2 мг/сут. При появлении спонтанной менструально-подобной реакции или через 12–18 месяцев, при достижении достаточной толщины эндометрия по данным УЗИ органов малого таза (8–10 мм) пациентки переводились на комбинированную ЗГТ в циклическом режиме путем добавления препаратов прогестерона с 16-го по 25-й день менструального цикла или назначением комбинированного препарата циклической ЗГТ (как правило, 17 β -эстрадиола 2 мг и дидрогестерона 10 мг).

На фоне ЗГТ проводилось контрольное обследование пациенток, включающее оценку динамики полового развития, липидограмму, УЗИ

органов малого таза (размеры матки и толщина эндометрия в динамике), денситометрию.

Результаты

Кариотип пациенток с СШТ был представлен различными вариантами: 45X; 45X/46XX; 45X/46X+der (X); 46X+mar/45X; 45X/46Xi, (Xq); 46X, del (X). Средний рост пациенток составил $131,5 \pm 4,6$ см.

Молочные железы на момент обращения не превышали стадию развития по Tanner Ma3, а через 2 года на фоне приема ЗГТ соответствовали Ma4-Ma5.

Размеры матки до начала ЗГТ ($28,4 \pm 0,8$) × ($20,4 \pm 0,4$) × ($29,6 \pm 0,5$) мм, через 2 года ЗГТ увеличились до размеров, соответствующих норме для женщин репродуктивного возраста, — ($42,3 \pm 1,3$) × ($25,2 \pm 0,6$) × ($44,1 \pm 1,1$) мм.

В 57,1% случаев выявлена гиперхолестеринемия и дислипидемия. Лечение половыми стероидами независимо от пути их введения приводило к снижению повышенных уровней холестерина и атерогенных фракций липопротеидов.

У всех пациенток с СШТ снижена МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости (Z-критерий колебался от $-1,9$ до $-2,6$). Заместительная терапия эстрогенами в течение двух лет приводила к улучшению качества костной ткани (Z-критерий от $-1,2$ до $-1,9$).

Заключение

Своевременная адекватная гормонотерапия позволяет добиться формирования вторичных половых признаков, обеспечить полноценную функцию матки перед планируемой беременностью, предупредить прогрессирование остеопороза и нарушений липидного обмена.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-46>

Особенности течения гипогонадотропного гипогонадизма у подростка

К.Д. Кокорева, И.С. Чугунов, О.Б. Безлепкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Дифференциальная диагностика между конституциональной задержкой пубертата (КЗП) и гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ) сложна, особенно в случае реверсивного течения заболевания. Данная форма заболевания проявляется самостоятельной прогрессией полового развития на фоне или после прекращения терапии половыми стероидами, но в то же время возможно снижение репродуктивной функции в течение жизни,

что может потребовать назначения заместительной гормональной терапии.

Клинический случай: пациент С. Ж., 14 лет 5 мес. впервые обратился к эндокринологу с жалобами на задержку полового развития. Жалоб на нарушения обоняния не предъявлял. Рост 160,8 см ($-0,38$ SD), вес 50 кг, SDS ИМТ 0,17, отмечалась диспропорция сегментов тела: верхний сегмент 80,6 см ($-1,79$ SD), нижний сегмент 80,2 см ($0,46$ SD), Таннер 2, G2P3, яички по 3 мл. ЛГ 0,5 Ед/л, ФСГ 1,1 Ед/л, тестостерон 0,7 нмоль/л. На пробе с аналогом ГнРГ максимальный уровень ЛГ 7,3 Ед/л. Молекулярно-генетическое исследование не выявило нуклеотидных изменений. С целью индукции пубертата рекомендовано 6 инъекций 125 мг эфиров тестостерона.

Через 3 месяца после последней инъекции: базальный ЛГ 1,3 Ед/л, увеличение объема яичек с 3 до 4 мл, максимальный уровень ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ — 12,2 Ед/л. Установлен диагноз «Конституциональная задержка пубертата», рекомендовано наблюдение.

Через 4 месяца в возрасте 15 лет 7 мес не отмечалось дальнейшего увеличения яичек, базальный тестостерон 0,8 нмоль/л, возобновлена терапия эфирами тестостерона в прежней дозе.

В 16,6 года — ЛГ 2,6 Ед/л, ФСГ 1,7, Таннер 4, яички по 4 мл в мошонке. С учетом пубертатного уровня базального ЛГ заподозрен реверсивный гипогонадизм, препараты тестостерона отменены. Через 3 месяца после последней инъекции: тестостерон 1,1 нмоль/л, ЛГ — 0,3 Ед/л, ФСГ 0,8 Ед/л. Вновь назначена терапия эфирами тестостерона.

В 17,7 лет пациент самостоятельно отменил терапию. Через 10 месяцев отмены терапии наблюдалось уменьшение яичек до 2 мл, тестостерон — 1,0 нмоль/л, ЛГ 0,3 ед/л. Повторно возобновлена терапия эфирами тестостерона, в дальнейшем пациент был переведен на тестостерона ундеканат.

Заключение

Спонтанный подъем гонадотропинов, увеличение размеров тестикул на фоне терапии препаратами тестостерона может свидетельствовать о реверсивном ГГ. Результаты пробы с аналогом ГнРГ не позволяют однозначно и окончательно провести дифференциальную диагностику между КЗП и ГГ. Контактное лицо: Кокорева Кристина Дмитриевна, аспирант, врач — детский эндокринолог, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Телефон: +7 (915) 4776755



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-47>

Роль флеш-мониторирования гликемии при выявлении нарушений углеводного обмена у больных муковисцидозом

Е.И. Кондратьева, А.Ю. Кулеватова, А.Ю. Воронкова,
Т.Л. Кураева

ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В настоящее время в РФ нет точных сведений о количестве детей с муковисцидозом, имеющих нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) или так называемый муковисцидозный сахарный диабет (МЗСД) с потребностью в инсулинотерапии. По данным регистра больных муковисцидозом, в целом в РФ в 2020 г. частота МЗСД составила 3,2% (среди детей и подростков — 1,3%), что значительно ниже, чем по данным Европейского и Американского регистров (2000–2020 гг.), что требует дополнительного изучения обозначенной проблемы. Необходим поиск и совершенствование высокоспецифичных и чувствительных методов диагностики нарушений углеводного обмена. В настоящее время скрининговый поиск нарушений углеводного обмена проводится у детей с 10 лет, хотя они встречаются и в более раннем возрасте, поэтому требуются дополнительные исследования углеводного обмена с возраста 7 лет.

Цель: установить роль флеш-мониторирования гликемии в установлении реальной заболеваемости МЗСД и частоту других нарушений углеводного обмена в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы

Проведено обследование 20 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 10 до 18 лет (м : д = 50% : 50%). Критерии включения: отсутствие данных за нарушение углеводного обмена или МЗСД в анамнезе.

Проведение флеш-мониторирования гликемии с помощью датчика FreeStyle libre., а также исследование уровня инсулина и С-пептида, гликированного гемоглобина и глюкозы в крови.

Результаты

Проведено обследование 20 пациентов с муковисцидозом, ранее у которых не было диагностировано нарушение углеводного обмена или МЗСД, при проведении ФМГ и биохимическом исследовании выявлено 3 пациента с МЗСД (15%), 12 пациентов с НТГ (60%), у остальных 5 пациентов (25%) гликемия находилась в целевом диапазоне 3,9–11,0 ммоль/л. Активных жалоб никто из пациентов не предъявлял. Иммунологических маркеров сахарного диабета

1-го типа не обнаружено. Результаты показали высокую выявляемость нарушений углеводного обмена при использовании флеш-мониторирования гликемии.

Заключение

Флеш-мониторирование гликемии позволяет выявить группу риска при пограничных показателях гликемии и обеспечить динамическое наблюдение за ними, ранние нарушения углеводного обмена и/или установить диагноз МЗСД, при необходимости инициировать инсулинотерапию до появления соответствующих симптомов (снижение массы тела, ухудшения функции легких и др.).

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-48>

Синдром Олгроува: анализ трех клинических случаев в Республике Дагестан

И.Б. Кострова¹, Н.А. Гончарова², А.Э. Солтаханова¹,
Э.М. Солтаханов¹

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Махачкала

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Синдром Олгроува (СО) (Syndrome Allgrove, синдром ААА) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене AAAS, сочетающееся алакримией, ахалазией кардии пищевода и аддисонизмом, неврологическими расстройствами.

Материалы и методы

Нами проанализированы 3 случая синдрома Олгроува в Республике Дагестан. Двое пациентов — девочки, 1 — мальчик. На момент постановки диагноза детям было 3 г., 8 л., 10 л. Первыми проявлениями заболевания были алакримия и задержка психомоторного развития, у одного ребенка были симптомы тетрапореза. У одного ребенка к 3 годам, у 2-х к 5 годам стали появляться симптомы ахалазии кардии, диспепсические явления, неукротимая рвота. Выставлялся диагноз гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, но терапевтические мероприятия эффекта не принесли. После проведения фиброгастродуоденоскопии и осмотра гастроэнтеролога всем пациентам подтверждено наличие ахалазии кардии. К 3–5 годам стали проявляться симптомы надпочечниковой недостаточности в виде гиперпигментации кожных покровов, гипогликемии. У одного ребенка снижение гликемии достигало 1,9 ммоль/л и потребовало применение реанимационных мероприятий. Все пациенты имели дефицит веса SDS ИМТ: –1,09...–2,43, у 2-х это соответствовало белково-энергетической недостаточности 1-й степени.

При контроле лабораторных показателей у двух пациентов определялись показатели калия, натрия, альдостерона, ренина, активности ренина плазмы в пределах референсных значений. Уровни кортизола до начала терапии 4,8–120,1 нмоль/л (166–507 нмоль/л), АКТГ до начала терапии — 1233–6268 пг/мл (6–58 пг/мл), что указывало на глюкокортикоидную недостаточность. Диагноз с-ма Олгроува подтвержден молекулярно-генетическим исследованием по результатам которого выявлены мутации в гене AAAS: гомозиготная мутация с. 43 С>А р.Q15 К и мутация с. 709delC. Все пациенты с момента установки диагноза на заместительной терапии глюкокортикоидами 17,6–25 мг/м²/сут. Одному пациенту потребовалось проводить заместительную терапию минералокортикоидами.

Обсуждения

Синдром Олгроува — это мультисистемное заболевание с классической триадой алакримии, ахалазии и надпочечниковой недостаточностью, которые постепенно прогрессируют. Данный синдром у некоторых пациентов может проявляться на первых этапах в виде неврологической патологии такой, как сенсорные и двигательные нарушения, сирингомиелиии, дизартрии, дисфагии, палатофарингеальных нарушений, атаксии, дистальной спинальной мышечной атрофии.

Ключевые слова: синдром Олгроува, синдром три А, синдром ААА, ахалазия, алакримия, аддисонизм, надпочечниковая недостаточность

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-49>

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, клинический случай

О.Т. Кошлакова¹, С.И. Малявская², Е.Г. Петрова¹,
Т.В. Шевченко¹

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова», г. Архангельск
²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Введение

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева — это редкое генетическое заболевание, проявляющееся сочетанием гиперпигментации кожи (пятна цвета «кофе с молоком»), фиброзной остеодисплазии и гиперфункции эндокринных желез, среди которых наиболее частым является преждевременное половое развитие (ППР).

Соматический характер мутации гена GNAS1 определяет варибельность проявлений синдрома: от лёгких форм до тяжёлых состояний.

Материалы и методы

Больная Н., впервые обратилась в клинику в возрасте 1 год 8 мес. с жалобами

на увеличение грудных желёз, кровянистые выделения из наружных половых путей.

Из анамнеза жизни: С рождения на коже пятна цвета «кофе с молоком». В периоде адаптации неонатальный холестаз (купирован приемом урсофалька).

Из анамнеза заболевания: В возрасте 1 год 8 мес. у девочки дважды, с интервалом неделя, отмечались скудные кровянистые выделения из наружных половых путей в течение 3–5 дней.

При осмотре ускорения роста нет, на коже 3 пятна цвета «кофе с молоком» до 3 см в диаметре с неровными контурами, имеется варусная деформация левой голени и ППР.

При обследовании подтверждено гонадотропин-независимое ППР на фоне преходящей функциональной кисты яичника (высокий уровень эстрадиола в сыворотке крови (1301 пмоль/л) при низких уровнях гонадотропинов, костный возраст не ускорен, по УЗИ органов малого таза — киста левого яичника 25×24 мм (регресс через неделю по данным УЗИ и ЯМРТ), при пробе с диферелином отсутствие стимуляции ЛГ). По рентгенограммам нижних конечностей фиброзной остеодисплазии не выявлено.

Проведено прямое секвенирование по Сэнгеру (на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»), по результатам которого патогенные или вероятно патогенные варианты генов не обнаружены. Заключение генетика: синдром носит наследственный характер (возможен без выявления мутации гена).

За прошедшие полгода наблюдения признаков прогрессирования ППР не было.

Результаты

Этот клинический случай является иллюстрацией легкой степени тяжести заболевания. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение.

Заключение

В настоящее время диагностика синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева у детей с легкой степенью тяжести заболевания основывается преимущественно на клинической картине.

Контактное лицо: Кошлакова Ольга Тимофеевна, врач — детский эндокринолог, ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия.

Телефон: +7 (909) 5563956

e-mail: koshlackowa.olga@yandex.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-50>

Опыт постановки диагноза семейного моногенного сахарного диабета MODY2 у детей (описание клинического случая)

Л.Ю. Крошина^{1,2}, Т.Н. Васина^{1,2}, И.С. Симонова²,
Ю.В. Мажорова²

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
имени И.С. Тургенева», г. Орел

²БУЗ Орловской области «Научно-клинический
многопрофильный центр медицинской помощи матерям
и детям имени З.И. Круглой», г. Орел

Введение

Одной из наиболее распространенных моногенных форм сахарного диабета является MODY2 (заболевание, обусловленное мутацией гена глюкокиназы). Жалобы при данном типе диабета обычно отсутствуют. Отмечается умеренная гипергликемия натощак. Гликированный гемоглобин находится в норме или несколько повышен. Аналогичные нарушения углеводного обмена отмечаются у родителей и/или родственников в нескольких поколениях. Повышение доступности молекулярно-генетического исследования для практического здравоохранения при поддержке программы «Альфа-Эндо», позволяет успешно установить диагноз данной формы сахарного диабета.

Цель — поделить клиническим наблюдением семейного случая MODY 2 диабета, подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием.

Описание клинического случая

Мальчики А., 14 лет и М., 6 лет наблюдались в НКМЦ им. З.И. Круглой по поводу изменения показателей гликемии. Избыточной массы тела не имели. Наследственный анамнез отягощен. У отца, бабушки и дяди со стороны отца в течение длительного времени отмечается повышение уровня гликемии натощак до 7,0–8,0 ммоль/л.

У пациента А. повышение уровня гликемии натощак до 7,1 ммоль/л впервые выявлено в возрасте 14 лет. При проведении ПГТТ глюкоза крови натощак 5,4 ммоль/л, через 2 часа 8,7 ммоль/л. HbA1c 4,9%, С-пептид 1,3 нг/мл (норма 0,9–7,1), инсулин 3,02 мМЕ/л (норма 2–18). Пациенту М. 6 лет (родному брату) родители самостоятельно измерили уровень гликемии в связи с повышением у брата и отца. Глюкоза крови натощак составила 6,8 ммоль/л (по глюкометру). При проведении нагрузки углеводистым завтраком глюкоза крови натощак 5,4 ммоль/л, через 2 часа 8,0 ммоль/л. HbA1c 5,6%, С-пептид 0,44 нг/мл (норма 0,9–7,1), инсулин 0,75 мМЕ/л (норма 2–18). При наблюдении пациентов в течение года отрицательной динамики

показателей углеводного обмена не отмечалось. Учитывая данные анамнеза, отсутствие клинических симптомов, для исключения моногенных форм сахарного диабета были направлены в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Мальчик А. По результатам проведенного обследования, выявлено нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам. При проведении глюкозотолерантного теста гликемия в точках 0–30–60–90–120 минут составила 6,4–8,2–8,12–7,91–8,01 ммоль/л. Секретция инсулина и С-пептида относительно сохранна. АТ IA2, АТ-GAD — отрицательные.

Мальчик М. Выявлено нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам. При проведении глюкозотолерантного теста гликемия в точках 0–30–60–90–120 минут составила 6,3–11,57–12,41–9,86–8,1 ммоль/л. Секретция инсулина и С-пептида относительно сохранна. АТ IA2, АТ-GAD — отрицательные.

Результаты молекулярно-генетического исследования. У обоих пациентов в гене GSK (NM 000162.5) в экзоне 6 выявлен гетерозиготный вариант с. GSK с. 667G>A: p.G233S (rs1360415315; HGMD: CMO 12123; ClinVar: 435306). Патогенный, описан при MODY2 диабете.

Заключение

Точная идентификация MODY 2 диабета при проведении МГИ позволяет выбрать правильную лечебную тактику, дать рекомендации по генетическому консультированию родственников.

Контактное лицо: Крошина Людмила Юрьевна, доцент, кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева». Орел, Россия

Тел.: 8(980)3600120

e-mail: lu-kr@yandex.ru.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-51>

Мутация в гене GN1 — описание семейного случая

Е.Г. Кулакова, Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

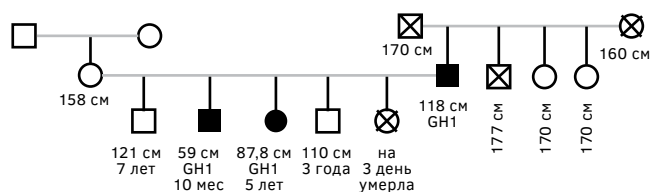
Введение

Распространенность изолированного дефицита гормона роста (ИДГР) варьирует от 1:4000 до 1:10000, из которых 5–30% являются наследственными вариантами, наиболее часто ИДГР является результатом мутаций в гене гормона роста (GN1) или в гене рецепторе рилизинг-гормона роста (GHRHR). Ген гормона роста находится на хромосоме 17q22–24 и экспрессируется в соматотропных клетках передней доли гипофиза. Заболевание встречается с одинаковой частотой

у представителей обоего пола. Приводим описание семейного случая ИДГР. Специфическим признаком семейной формы низкорослости является задержка роста после 1 года жизни и отягощенный семейный анамнез.

Пациентка А.М. впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 5,9 года. Объективно: выраженная задержка роста, рост — 87,8 см, SDS роста: -4,82, масса тела — 12,5 кг, SDS массы тела: -3,9, большой выступающий лоб, голубые склеры, длинные ресницы, запавшая переносица. Уровень ИФР-1: 9,8 нг/мл (SDS ИФР-1 0,99), дифференцировка скелета соответствовала 2 годам, по данным МРТ — гипоплазия гипофиза, максимальный выброс СТГ на пробе с клонидином — 0,198 нг/мл. Диагностирован изолированный СТГ-дефицит. Диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: выявлена гетерозиготная мутация в гене GH1 с.291+3G>C. Пациентке назначена заместительная терапия соматотропином (0,016 мг/кг/сут), в первый месяц лечения отмечались отеки, проводилось снижение дозы до 0,008 мг/кг/сут. Через 11 месяцев лечения доза соматотропина составляет 0,033 мг/кг/сут. За 11 месяцев прибавка роста составила — 13,2 см, рост — 101 см, SDS роста -3,09.

На рисунке представлена родословная семьи:



Рост матери — 157 см., рост отца — 118 см SDS роста: -8,53, телосложение пропорциональное, по поводу низкорослости не обследовался, по национальности — эдиссийский армянин. В семье четверо детей: три родных брата: 7 лет — 121 см (SDS роста: -0,16), 3 лет — 110 см (SDS роста: 2,24), 10 мес., рост — 59 см (SDS: -5,8 см). При проведении молекулярно-генетического анализа у отца девочки и у брата 10 месяцев выявлена аналогичная гетерозиготная мутация в гене GH1 с.291+3G>C. Планируется начало заместительной терапии соматотропином младшему брату пациентки.

Вывод

Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость своевременного выявления семейных случаев низкорослости, проведение молекулярно-генетических методов исследования с целью определения тактики лечения.

Ключевые слова: мутация в GH1 гене, семейная низкорослость, изолированный СТГ-дефицит
Контактное лицо: Кулакова Екатерина Геннадьевна, врач-ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия.
 Телефон: 8 (926) 4637469
 e-mail: katrenskul@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-52>

Папиллярный рак щитовидной железы у детей, обусловленный мутациями в гене *PTEN*: описание двух клинических случаев

Е.Г. Кулакова, Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель

Описание двух случаев папиллярного рака щитовидной железы обусловленных дефектами гена *PTEN*.

Введение

Патогенные варианты в гене *PTEN* приводят к развитию синдрома предрасположенности к развитию новообразований различных органов и тканей, есть ассоциация с аутизмом и макроцефалией. У пациентов детского возраста с дефектом *PTEN*, выявляется различная патология щитовидной железы (ЩЖ). Наиболее часто (до 50%) диагностируются многоузловой зоб, тиреоидит, фолликулярные аденомы. Риск развития дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) у пациентов с мутациями в гене *PTEN* составляет 3–10%, характеризуясь явно спорадическим течением, не изученным в детском возрасте.

Пациент 1. Диагноз «Аутоиммунный тиреоидит» установлен в возрасте 5 лет, к 9 годам развился гипотиреоз. В возрасте 12 лет по данным УЗИ ЩЖ общий объем 6,4 мл, в средней трети левой доли и двух лимфоузлах выявлены микрокальцинаты. По данным тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ): папиллярный рак ЩЖ, микрокальцинаты в двух паратархеальных л/у. Проведена тиреоидэктомия, центральная лимфодиссекция. Гистологически — карцинома 2 мм; первичный очаг: неинкапсулированный папиллярный рак ЩЖ солидно-фолликулярного строения, расположенный под капсулой левой доли (ср/3), очаг аналогичного рака в в/3 левой доли. Метастазы в 2 из 25 л/у. В 12 и 14 лет 2 курса радиойодтерапии. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия, альфа-кальцидол D₃. В 16 лет — диагностированы метастазы в легкие, проведено 2 курса радиойодтерапии. В 18 лет — множественные очагоподобные уплотнения в обоих легких от 0,2 до 0,6 см, без отрицательной динамики в течение двух лет. Проведено генетическое исследование — выявлена ранее описанная, патогенная гетерозиготная мутация с.802-2A>T в гене *PTEN* (NM 000314). У родителей аналогичная мутация — не найдена.

Пациент 2. У пациента, 17 лет, с макроцефалией и ранее удаленными невусами на лице и спине,



при УЗИ ЩЖ выявлен двусторонний многоузловой зоб (EU-TIRADS 3), аутоиммунное поражение ЩЖ. По данным ТАБ фолликулярная неоплазия левой доли (Bethesda IV). Выполнено КТ шеи — компрессия просвета трахеи (19%), общий объем долей ЩЖ 32,88 см³. Проведена тиреоидэктомия, назначена терапия левотироксином натрия 150 мкг/сут. По результатам гистологического исследования высокодифференцированная карцинома левой доли, pT2NxMx, на фоне диффузно-узловатого пролиферирующего зоба с формированием множественных фолликулярных аденом. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *PTEN* обнаружен ранее не описанный в литературе гетерозиготный вариант p.Cys136AsnfsTer12. У родителей пациента данный вариант не найден. В 17 лет, на фоне эутиреоза выявлены остаточная ткань ЩЖ с диффузными изменениями с обеих сторон в проекции ложа ЩЖ. По данным КТ легких единичные очаги в S3, S9, S10 правого и S1+2, 9 левого легкого. Проведена радиойодтерапия.

Заключение

ДРЩЖ в детском возрасте в 5% случаев обусловлен мутациями в генах-кандидатах. Подтверждение генетической природы узловатого зоба позволяет определить объем оперативного вмешательства и тактику дальнейшего наблюдения пациента, принимая во внимание высокий риск развития злокачественных новообразований не только ЩЖ, но и других органов-мишеней (молочной железы, эндометрия, толстой кишки, почек).

Контактное лицо: Кулакова Екатерина Геннадьевна, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Москва, Россия.

Телефон: +7 (926) 463-74-69

e-mail: katrenskul@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-53>

Первое описание неонатального прогероидного синдрома (с. Видемана — Раутенштрауха) в Российской Федерации

А.Л. Кунгурцева, Ю.В. Тихонович, А.В. Попович,
А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет), г. Москва

Введение

Синдром Видемана — Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром) — это орфанное наследственное заболевание, ассоциированное с биаллельными мутациями в гене *POLR3A*, характеризующееся врожденной липодистрофией,

прогероидными чертами лица и преждевременным старением. В отличие от прогерии Хатчинсона — Гилфорда, клинические проявления синдрома очевидны при рождении. Распространенность заболевания неизвестна; в литературе имеется описание 19 клинических случаев. Средняя продолжительность жизни пациентов — от 7 месяцев до 2-х лет. Пациенты чаще всего погибают от сепсиса, вызванного аспирационной или бактериальной пневмонией. Патогенетического лечения синдрома не существует.

Материалы и методы

Девочка 6 лет 4 месяцев с синдромом Видемана — Раутенштрауха, наблюдающаяся в детском эндокринологическом отделении Сеченовского Центра материнства и детства. Диагноз был подтвержден по результатам полноэкзомного секвенирования.

Результаты

Девочка от здоровых родителей, от 1-й беременности, протекавшей с 24-й недели с задержкой внутриутробного развития, с 30-й — менингоцеле, фетоплацентарной недостаточностью. Роды путем кесарева сечения на 37-й неделе.

При рождении рост 46 см (SDS -2,20), вес 1840 г (SDS -4,27); обращало на себя внимание отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гидроцефальная форма черепа с резко выраженной венозной сетью во всех отделах, микрогнатия, наличие неонатального резца верхней челюсти, который выпал самостоятельно на вторые сутки жизни.

В 2 года впервые проконсультирована генетиком, заподозрена прогерия.

В 6 лет 4 месяца впервые обследована в детском эндокринологическом отделении: рост 99 см (SDS -3,14), вес 10 кг (ИМТ 10,20 кг/м², SDS -5,49). При осмотре отмечались прогероидные черты лица; гипотрихоз волосистой части головы; генерализованная липодистрофия с сохраненными изолированными участками подкожно-жировой клетчатки в области шеи, наружных половых органов, копчиковой области и области стоп; ограничение подвижности тазобедренных суставов и межфаланговых суставов кистей.

Выявлены следующие мультисистемные изменения: эндокринные (задержка роста, дефицит массы тела, отсутствие подкожно-жировой клетчатки); костно-суставные (диспластический тип строения позвоночника, нарушение осанки по сколиотическому типу, сгибательные контрактуры тазобедренных и коленных суставов, распространенный остеопороз; макрокrania, аномалия Арнольда — Киари 1-го типа, spina bifida C1); дерматологические (ирритантный дерматит кистей); сердечно-сосудистые (синусовая тахикардия); пульмонологические (бронхообструктивный синдром); гастроэнтерологические (хронический запор); психоневрологические (дизартрия); офтальмологические (ангиопатия сетчатки, гиперметропия слабой степени, астигматизм).

На основании данных анамнеза и фенотипа был установлен диагноз синдром Видемана — Раутенштрауха, подтвержденный молекулярно-генетически: выявлена компаунд-гетерозиготная мутация с.3337–11Т>С/с.3677Т>С в гене *POLR3A*.

Выводы

Представленный клинический случай расширяет наши знания о синдромах преждевременного старения. Несмотря на отсутствие патогенетической терапии и разнообразии клинических проявлений синдрома, ранняя молекулярно-генетическая диагностика заболевания позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими прогероидными синдромами и определять оптимальный план ведения пациентов мультидисциплинарной командой.

Контактное лицо: Кунгурцева Анастасия Леонидовна, клинический ординатор — детский эндокринолог ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Телефон: +7 (914) 669-08-23

e-mail: kungurtseva.ai@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-54>

Эффективность перевода на помповую терапию пациентки с сахарным диабетом 1-го типа, тяжелыми гипогликемиями и наличием энтеропатии

Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов, И.А. Еремина,
Н.А. Гончарова, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Выраженная лабильность течения сахарного диабета 1-го типа (СД1) в детском возрасте может быть обусловлена рядом причин, от понимания которых зависит успешность проводимой инсулинотерапии. Приводим наблюдение частых, плохо купируемых гипогликемий, не поддающихся коррекцией изменением дозы инсулина, у девочки 7 лет.

Цель

Демонстрация сложности интерпретации причин развития гипогликемий у пациентки с СД1 и эффективность мероприятий.

Описание клинического наблюдения

Пациентка Н. 7 лет. СД1 с 1 г. 7 мес., диагностика в состоянии ДКА возрасте 1 год 7 мес. Госпитализация в детское отделение ЭНЦ в 6 лет 9 мес. с жалобами на колебания гликемии от 2,5 до 20 ммоль/л, эпизоды гипогликемических

состояний, в основном в ночное время с недостаточной реакцией на быстрые пероральные углеводы, два эпизода гипогликемии купировались глюкагоном. Наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом хронический поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, недостаточность кардии, дистальный рефлюкс-эзофагит. При поступлении Рост: 111 см SDS роста: –1,27. МТ: 19,8 кг SDS ИМТ: 0,27. HbA1c 14,7%. Суточная доза инсулина 24 ед. Живот увеличенный в размерах, вздут, безболезненный при пальпации. Выявлен повышенный титр антител: к глиадину IgA 83,57 МЕ/мл (0–12), к тканевой трансглутаминазе (IgA) 421,9 МЕ/мл (0–10). Костный возраст соответствует паспортному. Проведена коррекция инсулинотерапии. На фоне коррекции инсулинотерапии эпизодов тяжелых гипогликемий не отмечалось. Гипогликемии рассматривались как результат недостаточной коррекции дозы инсулина и следствием энтеропатии. После выписки наблюдалось нарастание частоты эпизодов гипогликемий до 1,8 ммоль/л, плохо купирующихся приемом углеводов. Гипогликемии прекращались на некоторое время после полной отмены базального инсулина. Однако в связи с последующим нарастанием гипергликемии приходилось вскоре добавлять дополнительно ультракороткий инсулин с последующим возвратом к базальному инсулину. При госпитализации в другое медицинское учреждение проведено исследование уровня инсулина в крови во время гипогликемии. Содержание эндогенного инсулина снижено, экзогенного — умеренно повышено. Дважды проводилась биопсия тонкого кишечника. Диагностирован дуоденит без атрофии слизистой оболочки, с повышенным количеством межэпителиальных лимфоцитов, что было расценено как энтеропатия. В слизистой тонкого кишечника отмечены укороченные, пальцевидные ворсинки, собственная пластина слизистой оболочки с неравномерной лимфоплазмощитарной инфильтрацией. В заключение: морфологическая картина неспецифична, может наблюдаться при различных заболеваниях. Гастроэнтеролог — нельзя исключить течение Целиакии, типичная форма. Еще одна госпитализация в ЭНЦ через 6 мес. после предыдущей. Рост 113 см, SDS роста –1,846. Вес 23,6 кг SDS ИМТ 1,290. HbA1c 11,3%. Суточная доза инсулина 23 ЕД (1,0 ЕД/кг). Колебание гликемии от 2,8 ммоль/л до 20 ммоль/л. Девочка переведена на помповую терапию в начальной дозе 25 ед/сут, с повышением до 29 ед/сут. На этом фоне колебания гликемии от 4,5 до 12 ммоль/л, с единичными легкими гипогликемиями.

Обсуждение

Лабильность течения СД1 в педиатрической практике может быть обусловлена многими факторами, такими как высокая чувствительность к инсулину у маленьких детей, эмоциональной



и гормональной нестабильностью с нарушением комплаентности у подростков и пр. Как показывает клинический опыт, перевод на помповую терапию снижает вариабельность гипогликемии благодаря возможности подобрать индивидуальную схему введения инсулина. В приведенном наблюдении все перечисленные причины достаточно маловероятны. Тяжелые гипогликемии, сохраняющиеся, несмотря на снижение дозы инсулина, могут быть обусловлены дополнительным, в неадекватных дозах, инъекциями инсулина (индуцированные экзогенно вводимым инсулином гипогликемии). В приведенном наблюдении свой вклад может вносить доказанная целиакия с развившейся энтеропатией (увеличенный в размерах живот, частый разжиженный стул, метеоризм), приводящие к нарушению всасывания употребляемой пищи. Попытка снижения дозы базального или прандиального инсулина эффекта не давали. Однако обращает на себя внимание, что периодическое полное прекращение введения базального инсулина вызывало прекращения ночных гипогликемий, но быстрое нарастание гипергликемии днем, которые мама купировала коротким инсулином. С другой стороны, за последние 6 мес. девочка, имевшая нормальную массу тела (SDS IMT 0,27), прибавила в весе около 4 кг (SDS IMT 1,29), что плохо согласуется с наличием энтеропатии, хотя может быть объяснено постоянным введением легкоусвояемых углеводов. Проведенное в другом медицинском учреждении исследование у девочки концентрации инсулина в крови в условиях развившейся гипогликемии показало отсутствие эндогенного инсулина, но наличие значимого уровня экзогенного инсулина, что считается «золотым стандартом» доказательства индуцируемой экзогенно вводимым инсулином гипогликемии, что представлялось маловероятным, учитывая возраст ребенка. Перевод на инсулиновую помпу дал хороший эффект, после коррекции инсулинотерапии на помпе колебания гликемии составили близкий к целевому уровень гликемии без выраженных падений. Суммарная суточная доза инсулина не изменилась. Полученный эффект сохраняется на протяжении 3 нед.

Заключение

Можно предполагать, что в развитие тяжелых гипогликемий мог вносить вклад нарушенное всасывание пищи вследствие целиакии и энтеропатии, а также более медленная эвакуация базального инсулина у ребенка в первые годы жизни. Однако, учитывая значимую прибавку в массе тела и успешный в отношении развития гипогликемий перевод на новую для ребенка помповую терапию позволяет рассматривать данное наблюдение как еще один вариант индуцированных гипогликемий, осуществляемых 7-летней девочкой. При большом опыте диагностики индуцированных гипогликемий в нашем отделении (около 100) подобные единичные

случаи мы наблюдали у детей того же возраста. Возможно, одним из побудительных мотивов могло явиться исключение из питания глютенсодержащих продуктов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, гипогликемии, концентрация инсулина в крови, целиакия, энтеропатия, индуцированные гипогликемии, помповая терапия

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-55>

Гетерозиготный вариант гена HS6ST1 как вероятная причина конституциональной задержки полового развития

О.Ю. Латышев¹, Г.Ф. Окминян¹, Е.В. Киселева¹,
Д.С. Ромайкина², К.Л. Каболова¹, Л.Н. Самсонова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Актуальность

Конституциональная задержка полового развития (КЗПР) — патологическое состояние, характеризующееся отсутствием начала полового развития в возрасте на два стандартных отклонения превышающим средний в популяции и самостоятельным завершением полового созревания до 18 лет. КЗПР наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной или частичной пенетрантностью, однако верифицировано небольшое число генов, связанных с КЗПР. Дискуссионным является вопрос о роли генов, отвечающих за развитие гипогонадотропного гипогонадизма, в развитии КЗПР, выявлено только несколько генов, связанных с обоими заболеваниями, один из них HS6ST1. Мутация гена HS6ST1 была установлена в 2 % случаев гипогонадотропного гипогонадизма и представлена только одна семья с КЗПР и мутацией данного гена.

Материалы и методы

В исследование включена семья: двум пациентам (брат, сестра) проведено обследование, включающее оценку антропометрических показателей, костного созревания, УЗИ органов репродуктивной системы, определение базальных гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, пролактин, ингибин В), тест с аналогом ГнРГ (трипторелин 0,1 мг), тест с ХГч, олфактометрия, МРТ ЦНС. Четирем пациентам (две сестры, брат, мать) проведено молекулярно-генетическое исследование методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent), панель custom

Ampliseq_HH (гипогонадотропный гипогонадизм): гены FGF8, NELF, SEMA3A, KISS1, KAL2, KAL1, TACR3, WDR11, GREAT, GNRH1, TAC3, KAL4, NROB1, LHB, PROKR2, GNRHR, KISS1R, CHD7, HS6ST1, INSL3, IL17RD, SPRY4, FGF17, DUSP6, FLRT3, DNMT3L, POLR3A, POLR3B, RBM28, MKRN3, около 106000 пар оснований, общее покрытие: 96,6 %.

Клинический случай

Приводим описание семьи с одинаковым гетерозиготным вариантом гена HS6ST1 и КЗРП.

Пациент 1, мужчина, 21 год (пробанд). В возрасте 13,9 года обследован по поводу задержки полового развития: рост 144 см (SDS роста $-1,86$ SD), SDS ИМТ $-2,1$ SD, Tanner P1G1, гонады 2 мл по орхидометру Прадера и $0,7$ см³ по данным УЗИ, костный возраст 12,5 года, ЛГ 0,1; ФСГ 1,22 мМЕ/мл, тестостерон общий $<0,1$ нг/мл, ингибин В 56,6 пг/мл, АМГ 119,5 нг/мл, пролактин 3,93 нг/мл, ТТГ 1,81 мМЕ/мл, Т4 св. 15,27 пмоль/л, ИФР1 195,4 нг/мл, тест с аналогом ГнРГ ЛГ макс. (10,59 мМЕ/мл), ФСГ макс 1,98 мМЕ/мл, тест с ХГч однодневный тестостерон 6,5 нмоль/л.

Обследование в 15,0 лет. Рост 149,5 см (SDS $-2,26$), SDS ИМТ $-1,76$ кг/м², Tanner P1G1, гонады 2 мл по орхидометру Прадера и 1,91 см³ по данным УЗИ, ЛГ 0,4 мМЕ/мл, ФСГ 2,19 МЕ/л, тестостерон 1,43 нмоль/л, ингибин В 64 пг/мл, АМГ 184,4 нг/мл, тест с аналогом ГнРГ макс ЛГ 13,9 мМЕ/мл, ФСГ 14,9 МЕ/л, однодневная проба с ХГч тестостерон 6,76 нмоль/л.

Результаты обследования не позволили исключить парциальный гипогонадотропный гипогонадизм, что определило необходимость продолжить наблюдение и обследование: молекулярно-генетическое исследование и праймеринг препаратом тестостерона. Ольфактометрия — гипоосмия по смешанному типу. МРТ ЦНС — признаки умеренной гипоплазии гипофиза.

Осмотр в возрасте 16,3 года, рост 156 см ($-2,4$ SD), половое развитие по шкале Tanner P2G2, гонады 4 мл по орхидометру Прадера. Проведен праймеринг препаратом эфиров тестостерона, доза 100 мг 1 раз в 28 дней (3 месяца).

В возрасте 20,2 года, по данным, полученным в ходе телефонного опроса, рост пациента составил 174 см, половое развитие завершилось, содержание тестостерона (17,68 нмоль/л) и ингибина В (274,3 пг/мл) соответствовало 5-й стадии полового развития. В процессе динамического наблюдения получено больше данных за КЗРП, но нельзя исключить и реверсивный вариант гипогонадотропного гипогонадизма.

Пациент 2, женщина, 15,6 года (сестра пробанда) обследована в возрасте 13,3 года, жалобы на отставании в росте от сверстников. SDS роста $-1,97$, ИМТ $-1,72$ стандартного отклонения, Таннер P1 B2, костный возраст соответствовал 11 годам, УЗИ органов малого таза объем матки 1,0 см³, объем яичников 3,8/2,2 см³, ЛГ 4,34 мМЕ/мл, ФСГ

4,28 мМЕ/мл, эстрадиол 11,2 пг/мл, тест с аналогом ГнРГ ЛГ макс. 7,72 мМЕ/мл, ФСГ макс 13,16 мМЕ/мл, ТТГ 2,39 мкМЕ/мл, Т4 св. 1,31 нг/дл. Менструальная функция с 15 лет, однократно, далее в течение 6 месяцев менструации отсутствуют.

Пациент 3, женщина, 18,5 года (сестра пробанда): менструальная функция с 15,5 года, менструальный цикл регулярный.

Семейный анамнез: отец и мать половое развитие, со слов, своевременное.

Молекулярно-генетическое исследование в гене HS6ST1 (MIM#:604846, референсная последовательность: (NM_004807) выявлена гетерозиготная замена с. 652 C>T: p.P218S с неизвестной патогенностью у трех членов семьи (брат и две сестры) и не выявлена у матери пробанда.

Заключение

У трех членов семьи выявлена КЗРП разной степени выраженности и гетерозиготная замена с. 652 C>T: p.P218S в гене HS6ST1 с неизвестной патогенностью. Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма, особенно парциальной формы, и КЗРП затруднена. Уточнение генетических причин гипогонадотропного гипогонадизма и КЗРП, в том числе роли гена HS6ST1, позволит усовершенствовать диагностику причин задержки полового развития, осуществлять генетическое консультирование. Исследование мутации генов, связанных с гипогонадотропным гипогонадизмом, у пациентов с КЗРП — одна из стратегий определения генетических причин КЗРП.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-56>

Клинический случай диагностики синдрома Прадера — Вилли

Л.А. Литвинова¹, Т.В. Варламова²

¹ГБУЗ РК «Городская поликлиника №4», г. Петрозаводск

²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

Введение

Синдром Прадера — Вилли (ПД) встречается с частотой 1 случай на 10000–25000 новорожденных, обусловлен делецией родительской копии импринтированных SNRPN гена малого ядерного рибонуклеопротеинового полипептида N и гена *pcidn*, расположенного на 15-й хромосоме в регионе 15q11–13. Минимальные клинические признаки ПД: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы. Различают 2 фазы синдрома ПД. В 1-ю фазу отмечают тяжелую мышечную гипотонию, задержка моторного развития. 2-я фаза развивается с 2–3 лет в виде уменьшения мышечной гипотонии, развития булимии, ожирения, умственной отсталости.



Результаты

Приводим описание собственного наблюдения ребенка с синдромом ПД. Ребенок от 6 беременности (2 самопроизвольных выкидыша в 2000/2001 годах, срочные роды в 2005, 2008, 2012 годах, дети здоровы), от родов путем кесарева сечения при сроке гестации $42 \pm 4/7$ недель в связи с внутриутробной гипоксии плода. Внутриутробно при БМК отмечены редкие шевеления плода. Состояние ребенка при рождении тяжелое, асфиксия тяжелой степени. Интубирован, начата ИВЛ. На 2-е сутки жизни экстубирован. С 3-х суток жизни выявлена брадикардия, вводился 0,1% атропина на 3-и и 4-е сутки. В неврологическом статусе симптомы угнетения. С 6-х суток без респираторной терапии. По данным НСГ незначительная вентрикуломегалия слева, УЗИ органов мошонки, паховых каналов выявлен двусторонний крипторхизм. Выписан из РПЦ с диагнозом гипоксическое поражение ЦНС, острый период. Синдром угнетения. Асфиксия при рождении. Осмотрен неврологом повторно в 1,5 мес, выявлена диффузная грубая мышечная гипотония, практически отсутствие движений, сухожильные рефлексы снижены симметрично, рефлексы новорожденного практически не вызываются. Проведено кариотипирование, исключена спинальная мышечная атрофия (анализ на наличие экзона 7 генов SNN1/SNN2). Ребенок был направлен в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, где был проведен генетический анализ, подтверждающий молекулярно-генетические изменения, характерные для синдрома ПД: отсутствие неметилированного аллеля промоторной области гена SNRPN. В настоящее время ребенок получает курсы восстановительного лечения в реабилитационном центре. В динамике к 2 годам сохраняется диффузная мышечная гипотония, задержка психомоторного развития (ребенок не говорит, не ходит, не ползает), имеется избыточный вес.

Заключение

Трудности ранней диагностики ПД в данном случае обусловлены тяжелой асфиксией в родах, Перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза. Симптомокомплекс «вялого ребенка» с выраженной мышечной гипотонией явился причиной для дифференциально-диагностического поиска. Современные методы генетического исследования позволили в кратчайшие сроки провести дифференциальную диагностику между спинальной мышечной атрофией и ПД. Ранняя диагностика синдрома ПД позволяет организовать персонализированный подход в терапии данного заболевания с курсами восстановительного лечения, коррекцией питания, когнитивных нарушений, хирургическими вмешательствами, что позволит остановить инвалидизацию пациента и значительно улучшить качество жизни.

Ключевые слова: синдром Прадера — Вилли
Контактное лицо: Варламова Татьяна Валентиновна, доцент каф. педиатрии и детской хирургии ПетрГУ, главный внештатный специалист детский эндокринолог МЗ Республики Карелия
Телефон: +7 (921) 6202124
e-mail: varlamova@sampo.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-57>

Клинический случай сахарного диабета типа MODY3 с мутацией в гене HNF1A

О.А. Логачева, Е.С. Матвеевко, О.В. Компаниец,
Н.Ю. Филина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Введение

Сахарный диабет тип MODY3 обусловлен мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (HNF1 A), приводящими к нарушению инсулиновой секреции и/или снижению количества β -клеток ПЖ. У пациентов с MODY3 степень секреции инсулина и течение заболевания может сильно варьировать, что обусловлено большим количеством генов, экспрессия которых регулирует HNF1A, и возможными модификациями в структуре этих генов.

Клинический случай

У девочки 13 лет при обследовании после перенесенной вирусной инфекции обнаружена гипергликемия натощак — 8,3 ммоль/л, постпрандиально — 13,0 ммоль/л. В связи с отягощенной наследственностью регулярно проводился самоконтроль гликемии. При госпитализации гликемия 6,5 ммоль/л, HbA1c — 5,8%, инсулин — 14,2 мМе/мл, С-пептид — 2,5 мМе/мл, глюкозурия/ацетонурия отрицательные. Проведен ПГТТ: натощак 6,32 ммоль/л, через 120 мин — 13,0 ммоль/л. На основании лабораторных данных выставлен предварительный диагноз: сахарный диабет 1-й тип, впервые выявленный, без кетоза. Через 2 часа после приема пищи гликемия самостоятельно снижалась до целевых значений, от введения инсулина решено воздержаться. Пациентке рекомендована диета с ограничением легко усваиваемых углеводов и повторная госпитализация при стойкой гипергликемии. За истекшие 1,5 года отрицательной динамики не отмечается. Придерживается диеты, инсулин не получает. Проведен MEAL-тест: гликемия натощак 6,50 ммоль/л, через 90 мин — 4,77 ммоль/л, показатели С-пептида и инсулина отражают сохранную функцию β -клеток. Специфические аутоантитела (ICA, GAD, IA2, IAA) — отрицательные. Семейный анамнез отягощен по аутосомно-доминантному типу по линии отца: СД в двух поколениях, возраст манифестации

30–40 лет. Проведено молекулярно-генетическое обследование по методу параллельного секвенирования, обнаружена мутация в гене HNF1A, что определяет диагноз MODY3. В настоящее время у пациентки на фоне диеты отмечается удовлетворительная компенсация углеводного обмена — уровень HbA1c составляет <6,0 %.

Заключение

Отсутствие кетоацидоза/кетоза в дебюте диабета, низкая/отсутствие потребности в инсулине, отягощенная наследственность, отсутствие специфических аутоантител являются началом диагностического поиска моногенной формы СД.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-58>

Нарушение формирования пола: клинический случай дисгинезии гонад, мозаицизм 45,X/46,XY

О.В. Макина¹, В.В. Туз²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль

Введение

Нарушение формирования пола (НФП) — это состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. НФП могут происходить на разных стадиях онтогенеза, что приводит к различным нарушениям строения и аутоидентификации человека.

Клинический случай

Пациент Н., 15 лет.

Ребёнок от 1-й беременности с угрозой прерывания в 23 нед, задержкой темпов роста плода с 35 нед, 1 срочных родов путём кесарева сечения. Масса при рождении 2700 г, рост 48 см с врождённой аномалией половых органов в виде дисгинезии гонад (гипоспадия промежуточная форма, 2-сторонний крипторхизм паховая форма, наличие уrogenитального синуса). В 2 мес исследован кариотип 45,X (24)/46,XY (5) (имеются два клона клеток (мозаицизм) с моносомией X и с нормальным мужским хромосомным набором: дисгинезия яичек). При осмотре хирургом при рождении местно половой член до 3 см, гипоспадически искривлён, имеется капюшон; уретра открывается практически на промежности по типу уrogenитального синуса, яички неотчётливо пальпируются в паховых каналах (по УЗИ паховая ретенция, внутренних женских половых органов не обнаружено). Согласно осмотру врачебной комиссии (хирург, уролог, генетик, эндокринолог) и однозначно желая родственников воспитывать ребёнка

в мужском поле ребёнок зарегистрирован в мужском поле. С 1 года отмечается задержка роста. В 2 года по результатам мультистероидного анализа исключены нарушения в стероидогенезе надпочечников, проба с ХГЧ сомнительная. Выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия гонад (интраоперационно определялось слева наличие 2-х дисгенетичных гонад, расположенных у входа в глубокие паховые кольца, между гонадами поперечная складка брюшины; справа сомнительная тестикулярная ткань; при зондировании гипоспадической уретры определялся слепо заканчивающийся уrogenитальный синус, матка на определялась). По данным гистологического исследования правой гонады — ткань с немногочисленными половыми клетками, от которой отходили грубые соединительнотканые тяжи с ангиоматозными сосудами. В 3 года выполнено лапароскопическое удаление дисгенетичных гонад с 2-х сторон и 1-й этап уретропластики с использованием клеточных технологий, а в 6 лет 2-й этап по Onlay-tube. Запланированные дальнейшие этапы уретропластики не проведены.

В настоящее время биологический возраст 15 лет. Вес 29,5 кг, рост — 122 см (-5,058 SDS). Скорость роста 2,95 см/год. SDS скорости роста -4,336. Таннер 1 (гонады удалены). НПО: половой член без искривления, наружное отверстие уретры в области венечной борозды.

При обследовании: гипергонадотропный гипогонадизм — повышены ЛГ (22,1 мМЕ/мл) и ФСГ (95,2 мМЕ/мл), снижен тестостерон (0,561 нмоль/л), ИПФР-1 в норме (251,8 нг/мл), костный возраст соответствует 13 годам, МРТ малого таза (состояние после удаления дисгенетических гонад, гипоплазия (аплазия) предстательной железы, семенных пузырьков, уrogenитальный синус низкий вариант конfluence, длина влагища 3,2 см с шириной полости до 2 мм). Ввиду выраженной задержки роста рекомендована пробная ростстимулирующая терапия гормоном роста, через 6–9 мес инициация терапии тестостероном.

Заключение

Рождение ребёнка с нарушенной дифференцировкой гонад требует тщательного обследования и рационального решения выбора пола.

Контактное лицо: Макина Ольга Викторовна, доцент кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия.

Телефон: +7 (910) 970-10-45

e-mail: olya_makina@mail.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-59>

Семейный случай сахарного диабета MODY 2

О.В. Макина¹, В.В. Туз²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль

Введение

MODY диабет (Maturity Onset Diabetes of the Young или диабет зрелого типа у молодых) — это группа заболеваний, которые обусловлены мутациями в одном из генов, принимающих участие в регуляции глюкозы. MODY диабет чаще носит семейный характер, когда аналогичные нарушения углеводного обмена отмечаются также у одного из родителей и родственников 2-й и 3-й степени родства.

Клинический случай

Девочка 13 лет. При обследовании перед занятием в спортивной секции выявлена гипергликемия капиллярной крови 6,2 ммоль/л, повторно 5,9 ммоль/л, по глюкометру в течение дня до 7,7 ммоль/л без клинических признаков сахарного диабета (СД). Наследственность отягощена: у отца — НГН (нарушение гликемии натощак), у прабабушки по линии отца СД2, у двоюродной бабушки по линии мамы СД2. Проведено дообследование: НвА1 с=6,2%, инсулин 8,51 МЕ/мл (норма 2,6–24,9), С-пептид 1,8 нг/мл (норма 1,1–4,4). При нагрузочном глюкозотолерантном тесте глюкоза — 5,59–9,07 ммоль/л (нарушение толерантности к углеводам), антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) не обнаружены, антитела к инсулину 1,89 Ед/мл (норма менее 10), к тирозинфосфатазе 0,04 МЕ/мл (норма менее 8). Из сопутствующих эндокринных нарушений выявлен аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Было проведено массовое параллельное секвенирование, где обнаружено в гене GSK (NM_000162.5) в 6-м экзоне замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.667G>A, приводящая к замене аминокислоты р.G223S с глубиной покрытия 378x (rs1360415315). Найденная замена расценивается как патогенная (OMIM:138079). Результат исследования подтверждает наличие у ребенка СД типа MODY 2. По результату девочки было проведено исследование отцу с НГН и выявлена в аналогичном гене такая же мутация GSK (NM_000162.5) в 6-м экзоне замена с.667G>A (р.Gly223Ser) в гетерозиготном состоянии (rs1360415315), описана как патогенная. Получение результатов позволило скорректировать ведение пациентов врачам эндокринологом, возможность прогнозирования клинического течения заболевания.

Заключение

При диагностике нарушений углеводного обмена у нескольких членов семьи необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. Выявление других форм сахарного диабета позволяет более точно определиться с тактикой ведения пациента.

Контактное лицо: Макина Ольга Викторовна, доцент кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия.

Телефон: +7 (910) 970-10-45

e-mail: olya_makina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-60>

Распространенность варианта p.E197K в гене SRD5A2 (RS534671822) среди бурят

Н.А. Макрецкая¹, У.С. Нанзанова², И.Р. Хамаганова²,
Е.Р. Еремина³, А.Ю. Филатова¹, М.Ю. Скоблов¹,
А.Н. Тюльпаков¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, г. Улан-Удэ

³ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Бурятия», г. Улан-Удэ

Введение

Дефицит 5 α -редуктазы II типа (SRD5A2) — редкая наследственная аутосомно-рецессивная форма нарушения формирования пола (НФП) 46, XY, обусловленная дефектом периферической конверсии тестостерона в дигидротестостерон, который обладает большим сродством к андрогеновому рецептору и играет основную роль в формировании наружных половых органов у плода мужского пола. При обследовании пациентов с НФП 46, XY в Республике Бурятия вариант rs534671822 (p.E197K) ранее был выявлен в 4 случаях. Все пациенты — этнические буряты. У 3 пациентов нуклеотидный вариант выявлен в гомозиготном состоянии, у 1 — в компаунд-гетерозиготном в сочетании с описанным ранее патогенным вариантом p.L55P. Нуклеотидный вариант rs534671822 может быть классифицирован как вероятно патогенный. По данным базы данных gnomAD, общая частота для данного варианта составляет 0.00001206 (3:248802), все 3 случая выявлены в гетерозиготном состоянии у представительниц южно-азиатской группы.

Материалы и методы

Генотипирование нуклеотидного варианта rs534671822 произведено методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) на амплификаторе QuantStudio™ 3 Real-Time PCR System

с использованием специально разработанных TaqMan-зондов. В исследование включено 300 образцов, набранных на базе Республиканского перинатального центра МЗ РБ. Истинная частота встречаемости заболевания рассчитана с помощью закона популяционной генетики — закон Харди — Вайнберга.

Результаты

Проведен поиск варианта rs534671822 среди здорового коренного населения Республики Бурятия с целью расчета частоты гетерозиготного носительства и частоты заболевания. Вариант с.589G>A p.E197K в гене SRD5A2 выявлен в 6 случаях среди 300 образцов в гетерозиготном состоянии. Аллельная частота составила 0,01 ($n=6/600$, 95% ДИ=0,0028–0,018). Частота гетерозиготного носительства варианта rs534671822 составила 0,02 ($n=6/300$, 95% ДИ=0,0056–0,036) или 1:51 человек (95% ДИ=1:28–1:179). Таким образом, расчетная частота гомозигот составляет 1:10 000 человек, или 10 человек на 100 000 населения (95% ДИ=1:3086–1:127551, или 8–324 человека на 1 000 000 населения).

Заключение

Данные, полученные в ходе настоящей работы, могут быть использованы при составлении диагностического алгоритма при обследовании пациентов с НФП 46, XY в Республике Бурятия, позволять проводить медико-генетическое консультирование семей в регионе, повысят настороженность врачей в отношении дефицита 5 α -редуктазы II типа, улучшат раннюю диагностику состояния.

Ключевые слова: нарушение формирования пола 46, XY, SRD5A2, 5 α -редуктаза II типа, буряты

Финансирование: данная работа поддержана советом по грантам Президента Российской Федерации, номер гранта МК-5272.2022.3.

Контактное лицо: Макрецкая Нина Алексеевна, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), Москва, Россия.

Телефон: +7 (963) 962-94-58

e-mail: makretskayan@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-61>

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы у ребенка с мутациями в гене DICER1

О.А. Малиевский, Р.И. Малиевская

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Введение

Диагностика рака щитовидной железы представляет собой один из сложных разделов в практике детского эндокринолога.

Материалы и методы

Представлены результаты 3-летнего наблюдения за ребенком с многоузловым нетоксическим зобом.

Результаты

Под нашим наблюдением находится девочка, у которой в возрасте 10 лет был выявлен узловой зоб. При УЗИ щитовидной железы объем 23,75 см³, в обеих долях определялись изоэхогенные образования от 2 мм до 24×16 мм, гипоэхогенные образования от 3×2 до 7×6 мм. Уровень тиреоидных гормонов, кальцитонина в пределах нормы. Через год по данным УЗИ объем увеличился до 34,2 см³, определялось множество узловых образований диаметром до 19 мм. Тонкоигольная пункция узлов: узловой коллоидный зоб с аденоматозом (II класс по Bethesda). В рамках программы «Альфа Эндо» при молекулярно-генетическом обследовании в гене DICER1 (NM_177438) выявлено 2 гетерозиготных варианта с.290T>G: p.V97G и с.518T>G: p.V173G, а также в гене CDC73 (NM_024529) гетерозиготный вариант с.641T>G: p.V214G с неопределенной клинической значимостью. Назначены препараты калия йодида. Через год объем щитовидной железы увеличился до 125,1 см³, визуализировались анэхогенное образование с изоэхогенным компонентом 32×23×23 мм, изоэхогенное образование 39×24×30 мм, доле множественные изоэхогенные образования от 17×17 до 22×16 мм. Учитывая прогрессирующее увеличение размеров узлов и признаки компрессии трахеи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ проведена тотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: папиллярная микрокарцинома (диаметром 0,2 см, без признаков инвазивного роста в капсулу), двусторонний многоузловой макро-микрофолликулярный коллоидный зоб в сочетании с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

У двоюродной бабушки узловой зоб, проведена тиреоидэктомия (результатов гистологического исследования нет). У мамы и бабушки по маминой линии киста яичника, у тети по маминой линии — киста яичника и зоб.



Заключение

Вероятно, риск рака щитовидной железы у пациентов с мутациями в гене *DICER1* недооценен. У детей с узловым зобом при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на наличие у родственников не только узлового зоба, но и других проявлений, ассоциированных с мутациями в гене *DICER1* (например, плевропульмональная бластома, эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря и шейки матки, стромальные опухоли яичников и яичек, кистозная нефрома). Необходим регистр пациентов с мутациями в гене *DICER1* с целью оценки риска развития рака щитовидной железы.
Контактное лицо: Малиевский Олег Артурович, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия.
Телефон: +7 (917) 344-59-10
e-mail: malievsky@list.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-62>

Особенности нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. Описание клинического случая

Т.А. Матвеева¹, Л.В. Дитковская¹, А.В. Орлов²,
Л.А. Желенина¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», г. Санкт-Петербург

Введение

Муковисцидоз — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутацией гена *CFTR*. При муковисцидозе происходит нарушение экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы. Клиническая картина сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом характеризуется полиморфностью проявлений, что затрудняет верификацию диагноза, своевременное начало заместительной терапии и повышает риск развития осложнений, угрожающих жизни пациента.

Материалы и методы

Юноша 18 лет с диагностированным ранее сахарным диабетом, ассоциированным с муковисцидозом, проведено комплексное обследование, включающее молекулярно-генетический анализ. Период наблюдения за пациентом 8 лет.

Результаты (описание клинического случая)

Мальчик от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на сроке 16 и 28 недель. Родился в срок с массой 2950 г, длиной 50 см. В возрасте 2-х лет диагностирована смешанная форма муковисцидоза генотип «*CFTR*dе1е2,3/*CFTR*dупе7–10». В 10 лет впервые

зарегистрированы высокие показатели гликемии (до 11,4 ммоль/л), уровень гликозилированного гемоглобина был в норме (4,8%). По результатам орального глюкозотолерантного теста нарушений углеводного обмена выявлено не было. В ходе расчета индексов инсулинорезистентности, индекс *Homa* соответствовал норме, индекс *Sargo* был снижен, что свидетельствовало о формировании инсулинорезистентности. Уровни инсулина и С-пептида были в норме. Титры аутоантител к клеткам поджелудочной железы (*ICA*), (*GAD*) (*IAA*) не превышали референсных значений. В течение последующего периода наблюдения (с 10 до 14 лет) отмечалось постепенное ухудшение показателей углеводного обмена (уровень глюкозы до 12,0 ммоль/л) и течения муковисцидоза. В возрасте 14 лет диагностирован сахарный диабет (гликемия до 17,1 ммоль/л, глюкозурия), начата инсулинотерапия. Потребность в инсулине 1,5 ед/кг/сут. Контроль гликемии проводится с использованием средств суточного мониторинга, суточная вариабельность гликемии достигает 16,0 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 9,0%. Отмечается ухудшение течения муковисцидоза, присоединение хронической инфекции в течение последних 2-х лет с момента дебюта сахарного диабета.

Заключение

Развитие сахарного диабета у пациентов с муковисцидозом приводит к тяжелому течению основного заболевания, хронизации инфекционного процесса и ухудшению прогнозов для жизни пациента.

Ключевые слова: муковисцидоз, сахарный диабет, ассоциированный с муковисцидозом, нарушение углеводного обмена, ген *CFTR*

Контактное лицо: Матвеева Татьяна Анатольевна, аспирант кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
Телефон: +7 (905) 251-20-59
e-mail: Matveeva-Shavkan@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-63>

Диагностический поиск в верификации диагноза неонатального сахарного диабета

Е.Г. Михайлова^{1,2}, О.В. Скворцова^{1,2}, И.Г. Шевкуленко¹,
Е.В. Калабина¹, А.В. Куляшова¹

¹ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница
имени Н.Н. Ивановой», г. Самара

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Самара

Введение

С 2013 года на территории РФ действует программа «Альфа-Эндо», включающая возможность проведения генетических исследований для верификации диагноза и определения тактики ведения пациента.

Материалы и методы

Пациентка Д. 15.08.2013 года рождения поступила в отделение эндокринологии ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» в возрасте 2 месяцев 6 дней с диагнозом: Сахарный диабет (СД), 1-й тип, тяжелый, впервые выявленный. Метаболическая декомпенсация. Кетоз. Внутритрубная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма. При первичной госпитализации выявлены невысокие значения С-пептида 1,18 нг/мл, антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) — 0,42 ед/мл отрицательные, гликированный гемоглобин 6,6%. ПЦР к цитомегаловирусу положительная. Получала базис-болюсную инсулинотерапию, противовирусную терапию.

Через месяц вновь осмотрена эндокринологом. Гликированный гемоглобин 7,7%, С-пептид 0,971 нг/мл (1,1–4,4), антитела к GAD 0,46 ед/мл. Учитывая возраст ребенка, наличие генерализованной цитомегаловирусной инфекции встал вопрос о природе сахарного диабета.

В рамках программы «Альфа-Эндо» кровь ребенка отправлена на параллельное секвенирование, панель моногенные формы диабета, гиперинсулинизм. По результатам выявлена гетерозиготная мутация.Е178А в генеPDX1 (MIM#600733, референсная последовательность NM_000209). Мутация ранее была не описана, однако гомозиготная мутация в том же кодоне ассоциирована с неонатальным СД. Кровь ребенка взята в прямое секвенирование. В 2018 году получены результаты прямого секвенирования гена инсулина. Были просеквенированы области в глубине интрона гена инсулина (экзоны 1–3, интронные области). Референсная последовательность NCBI: NM_000207.2. В интроне 2 выявлен гетерозиготный вариант с.188–31G>A (rs797045623). Опубликованы экспериментальные данные,

свидетельствующие о возможном влиянии данной замены на процесс сплайсинга, приводящей к нарушению функции гена инсулина (Garin et al. Permanent neonatal diabetes caused by creation of an ectopic splice site within the INS gene. PLoS One. 2012; 7e29205).

Выводы

Таким образом, генетическое исследование позволило верифицировать у пациентки диагноз неонатального СД с персистирующим течением.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, генетические исследования

Контактное лицо: Михайлова Евгения Геннадьевна, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой», доцент кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Телефон: +7 (903) 302-61-28

e-mail: e.mikhailova13@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-64>

Редкий клинический случай изолированной микроузелковой гиперплазии надпочечника в рамках синдрома Карни

А.А. Муратова¹, О.Ю. Полляк², А.В. Кияев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»,
г. Екатеринбург

Введение

Ежегодная заболеваемость эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) составляет 0,7–2,4 на миллион населения, и только 10% из них приходится на детей. В 10–20% случаев — ЭГ развивается из-за первичной патологии надпочечников и в педиатрической популяции встречается в возрастной группе до 7 лет. Среди причин: аденома, аденокортикальная карцинома или двусторонняя гиперплазия надпочечников (первичная пигментная нодулярная гиперплазия надпочечников (ППННД), макронодулярная гиперплазия надпочечников и синдром Мак-Кьюна — Олбрайта). В редких случаях ППННД может являться одним из эндокринных проявлений Карни-комплекса (синдрома Карни). Всего в мире зарегистрировано около 800 случаев данного синдрома.

Материалы и методы

Девочка, 6 лет, поступила с жалобами на резкую прибавку массы тела, судороги с потерей сознания и предшествовавшей рвотой, эпизоды подъема АД. При осмотре: лунообразное лицо, «матронизм», перераспределение подкожно-жировой клетчатки



по верхнему типу, гипертрихоз на спине, конечностях, гиперпигментация естественных складок, пупка, отсутствие стрий. SDS ИМТ+1,57; SDS роста +0,87. Лабораторно: кортизол (3:00–709,3 нмоль/л; 8:00 — 692,7 нмоль/л); малая дексаметазоновая проба: кортизол — 353 нмоль/л; базальный АКТГ — 0,861 пмоль/л (РИ 1,6–13,9). СКТ брюшной полости: в медиальной ножке левого надпочечника узелок до 3,7 мм, контур латеральной ножки неровный. Учитывая отсутствие опухоли более 1 см, проведен двухступенчатый тест Лиддла (0,9 мг): кортизол 831,6–895,4 нмоль/л. Выявлено парадоксальное повышение кортизола, характерное для автономной секреции при ППНД.

Результаты

Проведена лапароскопическая адреналэктомии слева. Гистологическое исследование: микронодулярная гиперплазия коры надпочечника. В течение 6 месяцев после операции — положительная динамика, регресс клинических проявлений синдрома Кушинга. При молекулярно-генетическом исследовании: в гене *PRKAR1A* (NM_002734.3) в 10-м экзоне обнаружена делеция четырёх нуклеотидов с.917_920delGGTC (p.Arg306GlnfsTer24) в гетерозиготном состоянии.

Заключение

Представлены подходы к дифференциальной диагностике и терапевтической тактике при редкой форме АКТГ-независимого гиперкортицизма у детей, а также значимость молекулярно-генетического исследования в плане дальнейшего диспансерного наблюдения на предмет возможного появления других симптомов Карни-комплекса.

Ключевые слова: АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм, микронодулярная надпочечниковая гиперплазия, Карни-комплекс, дети

Контактное лицо: Муратова Анастасия Александровна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Телефон: +7 (967)-638-97-27

e-mail: muratova.nastya@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-65>

Синдром гиперандрогении как первое проявление аденокортикальной карциномы с изолированной гиперпродукцией андрогенов, ассоциированной с синдромом Ли-Фраумени

А.А. Муратова¹, Л.Г. Черных², А.В. Чванова²,
А.В. Кияев^{1,2}, Г.А. Цаур^{1,2,3}, Ю.А. Ситникова^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

³ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

Введение

Ежегодная заболеваемость аденокортикальной карциномой (АКК) в мире среди детского населения составляет — 0,3 на 1 млн в год. АКК имеет бимодальное возрастное распределение с пиком заболеваемости в раннем детстве и на четвертом-пятом десятилетии жизни, женщины болеют чаще (55–60%). Большинство случаев АКК являются спорадическими, однако описано несколько наследственных синдромов, одним из компонентов которых является АКК (синдром Ли-Фраумени, синдром Линча, синдром Беквита — Видемана, МЭН1 и семейный аденоматозный полипоз). АКК включен в перечень орфанных заболеваний в РФ. У детей гормональная активность АКК выявляется чаще, чем у взрослых, и составляет 87–95% против 60% у лиц старше 18 лет. В детской популяции большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Другие варианты гормональной активности в данной возрастной группе можно считать казуистически редкими.

Материалы и методы

Девочка, 1 год 2 месяца, в течение несколько месяцев появились жалобы на угревую сыпь на лице, оволосение на больших половых губах, гипертрофию клитора. Клинические симптомы стремительно прогрессировали. Спустя 3–6 месяцев после появления указанных жалоб обратились к эндокринологу. При осмотре: на коже лобной области, носа, щек — проявления кожных высыпаний по типу «юношеских угрей», акне. SDS роста + 2,2. Половое развитие: Таннер 2 (Ах 1 Рb 2 Ма 1 Me abs). Увеличение клитора до 3 ст. по Прадеру. Лабораторно: ЛГ 0,07 мМЕ/мл, тестостерон 4,370 нмоль/л (ВПРИ: 2,151), 17-ОН-прогестерон 8,07 нмоль/л (РИ: 0,1–4,0 нмоль/л), ДГЭА-сульфат 35,4 мкмоль/л (ВПРИ: 4,00), кортизол 300,7 нмоль/л

(ПИ: 200–650 нмоль/л). Учитывая жалобы, симптомы постнатальной вирилизации наряду с лабораторными данными (высокий уровень метаболитов андрогенов), был выставлен предварительный клинический диагноз: синдром гиперандрогении, ППР по гетеросексуальному типу, гонадотропин-независимое, адренокортикальный рак (?). Малая декса-метазоновая проба: кортизол 69,17 нмоль/л, тестостерон 4,16 нмоль/л, ДГЭА-сульфат 20,9 мкмоль/л, 17-ОН-прогестерон 5,9 нмоль/л (по результатам пробы — подавление кортизола без подавления андрогенов). Рентгенография кистей: костный возраст соответствует 2,5–3 годам. МРТ малого таза и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: солидное образование, исходящее из левого надпочечника, неправильной овальной формы, с неровным, четким контуром, размерами 37×39×46 мм с неравномерным накоплением контрастного вещества.

Результаты

Проведена верхне-срединная лапаротомия, адреналэктомия слева. Иммуногистохимическое исследование материала: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли надпочечника соответствуют адренокортикальной карциноме надпочечника, low grade. При молекулярно-генетическом исследовании (МГИ) и в опухолевом образце, и лейкоцитах, выделенных из крови, обнаружен патогенный генетический вариант в гене *TP53* с.374C>G (p.T125R), что указывает на герминальный характер данного изменения.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует значимость МГИ как важного элемента комплексного подхода к диагностике редких форм опухоли коры надпочечника в детском возрасте. Радикальная адреналэктомия могла стать завершающим этапом в лечении пациента, однако выявленная мутация гена *TP53* диктует необходимость дальнейшего динамического наблюдения пациента у онколога. Учитывая наличие синдрома Ли-Фраумени, необходимо помнить о высоком риске развития неоплазий других локализаций, характерных для данного заболевания.

Ключевые слова: синдром гиперандрогении, преждевременное половое развитие по гетеросексуальному типу, адренокортикальная карцинома, синдром Ли-Фраумени, ген *TP53*; дети

Контактное лицо: Муратова Анастасия Александровна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Телефон: +7 (967)-638-97-27

e-mail: muratova.nastya@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-66>

Отек диска зрительного нерва как нежелательное явление терапии гормоном роста у ребенка с соматотропной недостаточностью. Клинический случай

Е.В. Нагаева, Э.Б. Бричева, Е.Г. Бессмертная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Заместительная терапия гормоном роста (ГР) является фактором риска развития внутричерепной гипертензии (ВГ). ВГ характеризуется повышением давления спинномозговой жидкости при нормальном ее составе, застойным диском зрительного нерва и обычно проявляется такими симптомами как головная боль, ухудшение зрения, тошнота, рвота.

Клинический случай

В связи с отставанием в росте девочка впервые была проконсультирована эндокринологом в НМИЦЭ в октябре 2012 года в возрасте 11 месяцев жизни. При осмотре: рост 67 см (SDS: –2,3), преобладание мозгового черепа над лицевым, большой родничок открыт: 2 см, отсутствие зубов. Крайне низкий уровень ИФР-1 (27,6 нг/мл). Был заподозрен СТГ-дефицит, рекомендовано стационарное обследование, которое родители отложили до 4-летнего возраста. В марте 2016 г. (в возрасте 4 лет 4 месяцев), на основании двух СТГ-стимуляционных проб (макс. СТГ 2,62 нг/мл) был диагностирован изолированный СТГ-дефицит, инициирована терапия соматропином в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут. Через 2–3 недели от начала терапии мама заметила у ребенка расширение зрачков, трудности при фиксации взгляда. Девочка была экстренно госпитализирована в стационар с диагнозом: «Двусторонний токсический отек диска зрительного нерва», где были выполнены оптическая когерентная томография (ОКТ), регистрация паттерн зрительных вызванных потенциалов (ПЗВП) и на гомогенное поле, выявлено утолщение нейроэпителлия (НЭ) в макулярной зоне с локальной отслойкой НЭ на обоих глазах. ГР был отменен, проведена противовоспалительная, дегидратационная и нейротрофическая терапия. В 4 года 10 мес (10.2016) и в 5 лет 2 мес (05.2017) в условиях офтальмологического стационара проведены курсы лечения с электростимуляцией глаз с положительным результатом: за 1 год зрение на правом глазу удалось восстановить с 30% до 90–100%, на левом — с 5% до 60%. В 2017 г. выявлены признаки истончения НЭ в макулярной зоне и истончения слоя нервных волокон (СНВС).



При обследовании в НМИЦЭ в июне 2017 г. (5 лет 7 мес) отмечена отрицательная ростовая динамика: рост 93,5 см, SDS роста: $-3,44$. МРТ головного мозга: характерная «триада» морфологических особенностей хиазмально-селлярной области: гипоплазия аденогипофиза, воронки, эктопия нейрогипофиза. Проведенное молекулярно-генетическое исследование (панель «Гипопитуитаризм») патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не выявило. Под контролем картины глазного дна было возобновлено лечение соматропином в минимальной дозе ($0,008$ мг/кг/сут.) с постепенным (в течении 6 месяцев) ее увеличением до заместительной — $0,03$ мг/кг/сут.

На фоне последующих 5 лет непрерывной терапии ГР наблюдается выраженная положительная динамика роста ($+44,9$ см, Δ SDS роста: $3,1$) без нежелательных явлений со стороны глазного дна. За 2017–2022 гг. зрение на левом глазу восстановилось до 90% и оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения, ОКТ — контроль выявил стабилизацию процесса. Динамика ПЗВП показала их увеличение по латентности и снижение по амплитуде $OD < OS$, что соответствует органическим изменениям на уровне ЗН. За период с 2016 г. по 2017 г. отмечена тенденция к улучшению амплитудно-временных характеристик ПЗВП, с 2018 г. существенной динамики показателей нет.

Заключение

Гормон роста обладает антидиуретическим действием, вызывая задержку натрия и воды в организме, тем самым увеличивая ОЦК, а также способствует снижению резорбции спинномозговой жидкости паутиными ворсинками. Застойный диск зрительного нерва является отличительным признаком ВГ, который при поздней диагностике может привести к необратимой потере зрения. Токсический отек зрительного нерва является крайне редким нежелательным эффектом терапии ГР, тем не менее возможность его развития необходимо учитывать при инициации лечения соматропином детей с тотальным дефицитом ГР, особенно маленького возраста (у них быстрее развивается отечный синдром, а ВГ может протекать бессимптомно). Меры профилактики данного побочного эффекта:

- обязательный осмотр глазного дна перед началом терапии ГР;
- начало терапии соматропином малыми дозами, особенно у лиц младшего возраста и наличии тотального дефицита ГР;
- регулярный мониторинг состояния глазного дна на фоне терапии соматропином.

Контактное лицо: Бричева Элла Байзетовна, клинический ординатор института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (928) 466-25-55

e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-67>

З-М синдром — одна из причин низкорослости

И.Ю. Новожилова^{1,2}, О.И. Вотякова¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

²ОБУЗ «Городская клиническая больница №4», г. Иваново

Введение

З-М синдром — это нарушение роста, характеризующееся низкой массой тела и низким ростом при рождении, тяжелой постнатальной задержкой роста, дисморфией лица, аномалиями скелета и нормальным интеллектом.

Материалы и методы

Проведен анализ данных медицинской документации двух братьев с верифицированным синдромом З-М.

Результаты

Из анамнеза известно, что рост родителей — 172 см у матери и 185 см у отца. При рождении в 36 недель старший ребенок имел рост 37 см (SDS $-4,95$), вес 1700 (SDS $-2,73$). Была заподозрена хондродисплазия, которая исключена в возрасте полугода. В 2,5 года рост 76 см (SDS $-3,68$), ИФР-1 < 25 нг/мл. Была проведена проба на регенерацию, уровень ИФР-1 на 4-й день составлял 29 нг/мл. Рекомендована терапия соматропином, которую ребенок получал в дозе $0,033$ мг/кг/сут непостоянно. ИФР-1 на фоне терапии 103 нг/мл, у роста $+1,5$ см/3 мес., без терапии $+3,5$ см/6 мес. В 4 года доза соматропина была увеличена до $0,5$ мг/кг/сут. В возрасте 4 лет 8 мес. (рост 91,5 см, SDS $-3,14$) впервые обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (д.м.н. Нагаева Е.В.), был исключен СТГ-дефицит, заподозрен синдром Сильвера — Рассела, рекомендовано лечение соматропином в дозе, рекомендуемой при синдромальной задержке. На фоне терапии прибавка в росте составила 7 см/год. По фенотипическим признакам (непропорционально большая голова долихоцефалической формы, большой выступающий лоб, готическое небо, умеренная микрогнатия, клинодактилия V пальцев кистей, умеренная брахидактилия, большие скошенные пятки) заподозрен синдром З-М, который был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. В гене CUL7 выявлен гомозиготный вариант с. 3041 T>G p. L1014R. Терапия соматропином продолжалась еще в течение 2-х лет, у роста составила 5,85 см/год и 4,1 см/год. В последующем было рекомендовано оценить темпы роста без лечения. Через 6 мес. у роста 3,41 см/год, ИФР — 1 105,4 нг/мл, еще через год у роста $+3,19$ см/год. Через 1,5 года без лечения, в 12 лет 9 мес., рост 132 см (SDS — 2,87). Наличие

в семье ребенка с верифицированным диагнозом позволило при появлении второго ребенка с характерной клинической картиной установить диагноз уже в периоде новорожденности.

Заключение

Молекулярно-генетическое обследование позволяет идентифицировать синдромальную низкорослость, что необходимо для оптимизации медицинского сопровождения пациентов этой группы. *Контактное лицо: Новожилова Ирина Юрьевна, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия.*

Телефон: +7 (910) 982-96-92

e-mail: i_u_n@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-68>

Декомпенсированный врожденный гипотиреоз

М.М. Омарова

КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4» г. Алматы

Введение

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — эндокринное заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной недостаточностью тиреоидных гормонов в организме, приводящее к задержке развития всех органов и систем. В зависимости от сроков верификации диагноза и инициации адекватной ЗГТ клинические проявления могут быть вариабельными, поэтому одним из важных факторов является своевременное лечение на первом году жизни.

Материалы и методы

Мальчик 11 лет, ребенок от 3-й беременности, 3 срочных родов. Роды и беременность протекали без патологии. Вес при рождении — 3400 г. Рост — 53 см. По результатам неонатального скрининга верифицирован диагноз ВГ, с момента установки диагноза ребенку была подобрана ЗГТ препаратами левотироксина натрия, в динамике с титрацией дозы от 25 мкг до 100 мкг. Со слов мамы, показатели ТТГ целевых показателей не достигли (вариабельность 15–28 мкМЕ/мл). С 10-летнего возраста родители отмечают низкие темпы роста. При осмотре: рост — 142 см, SDS роста (-0,77), вес — 28 кг. Ребенок обследован по поводу низких темпов роста: костный возраст соответствует 8 годам, ТТГ — 28 мкМЕ/мл, ИФР — 1–82 при норме от 92–473, по УЗИ органов мошонки: размеры яичек соответствует 6-ти годам. По результатам скорректирована доза ЗГТ до 125 мкг, на этом фоне показатель ТТГ — 4,84 мкМЕ/мл, на фоне медикаментозного эутиреоза ребенок направлен в стационар, где по поводу низких темпов роста была проведена стимуляционная проба. По результатам стимуляционной пробы выброс СТГ 10,46 нг/мл, что исключает дефицит соматотропного гормона.

Рекомендовано контроль в динамике за показателями ТТГ, ИФР — 1, костного возраста и антропометрическими данными, включая вторичные половые признаки.

Результаты

Длительная декомпенсация врожденного гипотиреоза может привести к различным осложнениям, включающим не только сдвиг в гормональных показателях, но и таких, как конституциональная задержка роста, хроническая анемия, умственная отсталость вплоть до кретинизма.

Заключение

Достижение целевых показателей ТТГ при врожденном гипотиреоза не всегда остается возможным, учитывая возраст ребенка, так же приверженности родителей к терапии. Частые пропуски приема препарата, не соблюдение правил приема создают ряд проблем при лечении детей с врожденным гипотиреозом.

Ключевые слова: гипотиреоз, низкие темпы роста, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), тиреотропный гормон, щитовидная железа

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с. *Контактное лицо: Омарова Мадина Марипжановна, врач — эндокринолог городской поликлиники №4 Алматы, Казахстан.*

Телефон: +7 (778) 298-68-24

e-mail: endo.dr@list.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-69>

Особенности течения пубертата у пациента с мутацией в гене FGF8 (клиническое наблюдение)

Е.М. Орешкина, Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мутации в гене FGF8 ассоциированы с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом (ВГГ). Диагноз ВГГ в большинстве случаев устанавливается в подростковом возрасте на основании задержки полового развития. Проявлениями ВГГ в раннем возрасте могут быть двусторонний крипторхизм, микропения, пороки средней линии. Ранняя диагностика ВГГ целесообразна для мониторинга полового развития и контроля терапии.

Пациент Б. родился в срок, с ростом 47 см, массой 2190 г. При рождении обнаружена расщелина твердого неба, двусторонний паховый крипторхизм, микропения. Кариотип 46, XY. При обследовании



в возрасте 5 месяцев определены показатели гонадотропинов ЛГ 0,1 мЕ/л, ФСГ 0,1 мЕ/л и тестостерона — 0,69 нмоль/л. Уровень тестостерона на фоне стимуляции хорионическим гонадотропином 9,4 нмоль/л. По анализу родословной, у дяди по линии отца — расщелина твердого неба, у двоюродной бабушки по линии отца — анозмия. По совокупности клинических данных был заподозрен ВГГ, проведено молекулярно-генетическое обследование в рамках Национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». Выявлена гетерозиготная мутация p.P26L в гене FGF8, описанная при гипогонадотропном гипогонадизме. В 1,5 года проведена орхиопексия с двух сторон. Дальнейшее обследование проводилось в период предполагаемого пубертата. В возрасте 12 лет: отставание в росте, SDS –1,45, скорость роста 5 см в год. Костный возраст соответствовал паспортному. Признаки пубертата отсутствовали. ЛГ — 0,68 мЕ/л, ФСГ — 0,96 мЕ/л. При проведении пробы с Гн-РГ максимальный выброс ЛГ — 13,3 Ед/л, что свидетельствовало о частично сохранной гонадотропной функции. С 13 лет зафиксирован самостоятельный старт пубертата в виде увеличения объема тестикул до 4 мл, повышения уровня гонадотропинов: ЛГ 1,46 мЕ/л, ФСГ 1,22 мЕ/л. В возрасте 15 лет отмечалось прогрессирование вторичных половых признаков, увеличение объема тестикул до 8 мл, увеличение скорости роста до 8 см в год (SDS роста –1,2) и увеличение уровня тестостерона до пубертатных значений.

Клиническое наблюдение показало наличие самостоятельного старта и прогрессирования пубертата у пациента с мутацией в гене FGF8. Однако данные клинической оценки пубертата не соответствовали показателям здоровых мальчиков и характеризовали отставание в половом развитии. Заместительная терапия до настоящего времени не назначалась. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости ранней диагностики и мониторинга пациентов ВГГ для определения тактики ведения.

Контактное лицо: Орешкина Елена Максимовна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского», Саратов, Россия.

Телефон: +7 (986) 992-53-57

e-mail: elen.oreshkina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-70>

Уровень разрешения при типировании генов HLA влияет на точность оценки риска сахарного диабета 1-го типа. Клинический случай

Е.Е. Петрайкина^{1,2}, И.Г. Коломина³, С.С. Букин³,
Л.Л. Лебедева², А.В. Тимофеев^{1,2}

¹ Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РННИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

³ ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Введение

Родители девочки с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) обратились в РДКБ за консультацией по планированию семьи. Диагноз СД1 исходно установили в ДКББ на основании характерных симптомов, гипергликемии 20 ммоль/л, кетоза, уровня HbA_{1c} 9,2%, уровня С-пептида ниже нормы. Семейный анамнез не был отягощён по СД1.

Материалы и методы

В РДКБ у пациентки исследовали антитела к островковым клеткам (ICA, метод РНИФ) и глутаматдекарбоксилазе (GADA, метод ИФА). У пациентки и родителей типировали гены HLA-DRB1, DQA1, DQB1 (ПЦР, реагенты «ДНК-Технология»). Ген DRB1 типировали на низком уровне разрешения (идентифицировали семейство аллелей).

Результаты

У пациентки обнаружилось ICA и GADA, что подтвердило диагноз СД1. По результатам HLA-типирования реконструировали генотип пациентки: DRB1*03–DQA1*05:01–DQB1*02:01 || DRB1*16–DQA1*01:02–DQB1*05:02.

Первый гаплотип пациентки (отцовский) детерминирует высокий риск СД1, а второй (материнский) считают нейтральным или защитным за счёт присутствия гена DRB1*16 [Болдырева и др. *Иммунология*, 2015; Yue et al. *Front Immunol*, 2022]. В таком случае, согласно Ziegler и Nepom [*Immunity*, 2010], риск СД1 у будущего sibса пациентки должен составлять 10–20%. Для уточнения риска провели типирование HLA-DRB1 у пациентки на высоком уровне разрешения (идентифицировали вариант аллеля) в лаборатории МДКБ (ПЦР, реагенты Olerup). Оказалось, что второй гаплотип пациентки построен так: DRB1*16:01–DQA1*01:02–DQB1*05:02. Анализ литературы показал, что такой гаплотип не является защитным или даже проявляет предрасполагающие свойства, особенно в гетерозиготах с гаплотипами DR3 [Noble et al. *Diabetes*, 2013; Ilonen et al. *Pediatr*

Diabetes, 2016; Sharp et al. *Diabetes Care*, 2019]. На этом основании родителям пациентки сообщили, что риск СД1 у их будущего ребёнка варьирует между 20 и 50 %.

Заключение

При молекулярно-генетическом обследовании семей с целью оценки повторного риска СД1 следует типировать гены HLA-DRB1, DQA1, DQB1 с высоким разрешением.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, гены HLA

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-71>

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков Саратовской и Пензенской областей по данным регистра сахарного диабета

В.К. Поляков¹, Н.В. Болотова¹, Н.Ю. Филина¹,
А.А. Шагиров¹, М.Ю. Свиначев¹, А.В. Гринкевич²,
В.Н. Нестерова², А.А. Рубцов¹, А.М. Авакян¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

² ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», г. Пенза

С каждым годом во всем мире наблюдается увеличение числа детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Целью исследования явилась сравнительная оценка распространенности и заболеваемости СД1 у детей и подростков Пензенской и Саратовской областей в 2021 году по данным регистра сахарного диабета.

Распространенность СД1 у детей на конец 2021 г. в Саратовской области составила 134,6/100 тыс., в Пензенской области она была выше и составила — 169,9/100 тыс. У подростков отмечается та же тенденция: в Саратовской области 239,1/100 тыс. и в Пензенской области — 300,2/100 тыс. Распространенность СД1 у мальчиков Саратовской области выше — 152,0/100 тыс., чем у девочек — 135,0/100 тыс. В Пензенской области распространенность СД1 имеет обратную тенденцию — у мальчиков — 185,1/100 тыс. у девочек — 195,9/100 тыс.

Заболеваемость СД1 у детей в Пензенской области также выше, чем в Саратовской области (29,3/100 тыс., 20,7/100 тыс. соответственно). У подростков в 2021 г. заболеваемость СД1 в Пензенской области была больше и составила 33,6/100 тыс., а в Саратовской области — 29,0/100 тыс.

Мальчиков и девочек в Саратовской области в 2021 году заболело практически одинаковое количество, в Пензенской области преобладали мальчики.

Проведен анализ распространенности СД1 у детей, проживающих в населенных пунктах с различной плотностью населения. Оказалось, в крупных городах как в Саратовской, так и Пензенской областях распространенность СД1 выше, чем в малонаселенных пунктах. Подобная тенденция всех показателей прослеживалась по обеим областям и в 2017 году.

Заключение

Несмотря на схожие климато-географические и социально-экономические условия двух областей, распространенность и заболеваемость СД1 у детей в Пензенской области выше, чем в Саратовской.

Контактное лицо: Поляков Вадим Константинович, профессор кафедры протопедики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Телефон: +7 (905) 323-21-65

e-mail: Polyakov_vk@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-72>

Семейная дисальбуминурическая гипертироксинемия: трудности диагностики и оценки тиреоидного профиля у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа

А.В. Попович, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) г. Москва

Семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия (СДГТ) — наследственное заболевание, характеризующееся наличием аномального сывороточного альбумина с повышенной аффинностью к гормонам щитовидной железы (ЩЖ). Состояние не требует лечения и характеризуется повышением уровня Т4 общ с нормальным или повышенным Т4 св и эутиреоидной функцией по показателям ТТГ. Распространенность состояния 0,01–1,8 %. Причина СДГТ — мутации гена альбумина *ALB*.

Цель: демонстрация клинического случая СДГТ у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Описание клинического случая

Девочка, 5 лет, больна СД1 на протяжении года. Регулярно наблюдается эндокринологом, каких-либо препаратов, кроме инсулина, не получала. В течение 12 мес при проведении исследований в трех разных лабораториях неоднократно отмечалось несоответствие значений ТТГ (4,9–15,6 мКМЕ/мл) и Т4 св



(15,6–30,4 пмоль/л). Подозревался аутоиммунный тиреоидит, но титр анти тиреоидных антител был сомнительным (АТ к ТПО 12,7–56,1 МЕ/мл, АТ к ТГ 0,5–1,3 МЕ/мл, АТ к рецТТГ 0,958 МЕ/мл), при проведении УЗИ ЩЖ признаков, характерных для аутоиммунного поражения, не выявлено (объем 3,5 мл, структура однородная, кровоток не изменен). Клинически девочка с момента манифестации СД1 была беспокойна, эмоционально лабильна, что не позволяло исключить тиреотоксикоз.

Учитывая тиреоидный профиль и клинические проявления, проведено МРТ гипофиза с контрастным усилением: патологии хиазмально-селлярной области не выявлено. С целью дифференциальной диагностики между «синдромом резистентности к тиреоидным гормонам» и «дисальбуминурической гипертироксинемией» проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее гетерозиготную мутацию HG38, chr4: 73412007 G>A, с.725 G>A в гене *ALB*, ранее описанную как патогенную при СДГТ. В настоящее время пациентка не нуждается в терапии (ТТГ 4,9 мкМЕ/мл); в дальнейшем решение будет приниматься с учетом уровня ТТГ и титра антител.

Заключение

Нарушение принципа «обратной связи» в регуляции секреции гормонов ЩЖ при СДГТ может дезориентировать врача и приводить к назначению лишних исследований для пациента. Данный клинический случай демонстрирует важность информированности врача о возможных причинах «несогласованности» уровней тиреоидных гормонов. При выборе тактики лечения следует ориентироваться на уровень ТТГ.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-73>

Синдром эпидермального невуса с гипофосфатемией: описание двух генетически верифицированных случаев

Е.Н. Райкина¹, Е.А. Померанцева², Д.Н. Масленников², К.С. Куликова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Актуальность

Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией (КССГ), или синдром линейного сального невуса — редкая форма гипофосфатемического рахита (ГФР), обусловленная потерей фосфора из организма из-за аномально повышенного уровня

фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в результате соматической мутации одного из генов *RAS*-цепи. Данная форма рахита характеризуется наличием эпидермальных или сальных невусов, расположенных по линиям Блашко, и тяжелым течением ГФР. Особенностью поражения костной ткани при данном синдроме является сочетание рахитических изменений и кистозно-фиброзной дисплазии, что обуславливает риск частых переломов. Сложность генетической диагностики заболевания состоит в необходимости поиска соматических мутаций в материале пораженных тканей пациента (эпидермис, кость). Пациенты с данным заболеванием имеют высокий риск инвалидизации из-за выраженной мышечной гипотонии, остеомалации и сложности коррекции тяжелой гипофосфатемии.

Материалы и методы

Проведен анализ анамнеза, клинических данных, лабораторных и рентгенографических данных двух пациентов. Для молекулярно-генетического исследования ДНК пациентов выделяли из иссеченного невуса. Методом экзомного секвенирования проведен поиск мутаций в генах *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* на секвенаторе нового поколения Novaseq-6000.

Описание клинических случаев

Пациент *М.* обратился с жалобами на деформации скелета, снижение двигательной активности, невус больших размеров, расположенный на волосистой части головы, лице, туловище по линиям Блашко. Тяжесть течения заболевания была обусловлена тяжелой гипофосфатемией (фосфор крови 0,47 ммоль/л), на фоне которой имелись выраженная остеомалация и мышечная гипотония, что являлось причиной отставания моторного и физического развития ребенка. Диагноз кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией был установлен в возрасте 1 года 8 месяцев. По данным генетического исследования была обнаружена ранее описанная мутация — замена глутамина на аргинин в 61 кодоне гена *HRAS*. Пациенту была назначена терапия препаратами фосфора и альфакальцидола, которая имела ограниченный эффект в связи с развитием побочной реакции в виде синдрома мальабсорбции. В настоящее время мальчик самостоятельно не ходит из-за выраженной слабости и боли в ногах.

У пациента *И.* имелись множественные гигантские невусы, расположенные на лице, туловище по линиям Блашко, волосистой части головы. В анамнезе отмечалось два перелома левой бедренной кости, в результате которых сформировалось укорочение левой нижней конечности и деформация позвоночника. По причине разности длины ног, а также из-за мышечной слабости мальчик передвигается только с помощью ходунков. На основании гипофосфатемии, гиперфосфатурии, высокой активности щелочной фосфатазы в крови, а также наличия тяжелых рахитических изменений и кистозно-фиброзной дисплазии костной ткани, ребенку в возрасте 8 лет был установлен диагноз гипофосфатемического рахита в составе синдрома линейного невуса.

Данный диагноз был подтвержден молекулярно-генетически: обнаружена ранее описанная мутация — замена глутамина на аргинин в 61-м кодоне гена *NRAS*. Пациенту была инициирована терапия препаратами фосфорного буфера в сочетании с альфакальцидолом, на фоне которой отмечалось увеличение двигательной активности. Однако в ходе динамического обследования через 4 года проводимой терапии улучшений структуры костной ткани не наблюдается, кроме того, было выявлено осложнение — нефрокальциноз. Также при проведении МСКТ было выявлено два образования левой почки неясной этиологии с максимальным размером до 18 мм и признаки множественных кист.

Заключение

Представлено клиническое описание ГФР вследствие мутаций в генах *HRAS* и *NRAS*. Сложность ведения пациентов с данным заболеванием обусловлена выраженной гипофосфатемией, коррекция которой препаратами фосфора ограничена из-за побочных реакций. Патогенетическим методом лечения при данной патологии является препарат моноклональных антител к ФРФ23 — бурсумаб, действие которого направлено на блокирование рецепторов к ФРФ23, что позволит нормализовать реабсорбцию фосфатов в почках и нормализовать уровень фосфора в крови.

Ключевые слова: *HRAS*, *NRAS*, ГФР, гипофосфатемия, гиперфосфатурия

Контактное лицо: Райкина Елизавета Николаевна, клинический ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (916) 219-17-88

e-mail: dr.raykina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-74>

Клинический случай врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы

Е.В. Савельева^{1,2}, Е.А. Барханкова²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

²ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург

Введение

Дефицит 17α-гидроксилазы является редкой формой ВДКН, частота которой составляет 1 к 50 000 и составляет около 1 % от всех случаев.

Материалы и методы

Анализ результатов обследования.

Результаты

Жалобы при поступлении: на припухлость молочных желез, микропенис.

Анамнез заболевания: с рождения неправильно сформированные наружные гениталии.

В 05.2009 г. обследован в РДКБ г Москвы, был выставлен диагноз: Ложный мужской гермафродитизм. Вариант нарушения синтеза-рецепции тестостерона. Гипоспадия, промежностная форма. Микропенис. Кариотип от 26.05.09 — 46ХУ. Наблюдался в РДКБ, причина гермафродитизма не установлена. Впервые обследован в ОДКБ в 04.2021 г., диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы. Корригированная гипоспадия, промежностная форма. Микропенис. Крипторхизм справа. Двусторонняя гинекомастия. Проведено обследование: Тестостерон: 0,8 nanomol/ml., ФСГ (мМЕ/мл): 11,7, ЛГ (Мед/л): 8,9, Т4: 18,9 nanomol/l, ТТГ: 1,23 mIU/l, Ингибин В 68,9 пг/мл, Антимюллеров гормон 11,69 нг/мл, Эстрадиол: 46,6 пг/мл, АКТГ — 107,7+ пг/мл — повышен, Кортизол — 9,6 мкг/д. ДНК-диагностика по панели (12.04.2021): «Нарушения формирования пола» — в гене *CYP17A1* выявлены гетерозиготные мутации: в экзоне 6 с.1100С>Т: р. А367 V: rs753683490, не описан вариант неопределенной клинической значимости и в экзоне 8 с. 1487G>A: р. R496H (rs763398879) патогенный, описанный при изолированном дефиците 17 альфа-гидроксилазы. По УЗИ молочных желез: признаки гинекомастии, по УЗИ органов мошонки: Об V яичек — 17,8 см³. Заключение: Крипторхизм справа. С результатами дообследования к детскому эндокринологу ОДКБ не являлся до 01.2023 года. Эндокринологический статус. Возраст 17 лет 9 мес. М — 74 кг. Рост 178 см. ФП на 18+ л. SDS роста = +0,61, ИМТ = 23,35 кг/м². SDS ИМТ = +0,52. НПО сформированы по мужскому типу. Мошонка асимметричная: левое яичко в мошонке, правое яичко пальпируется в паховом канале. Микропенис. ПФ: Ах3Pb3G2.ПР: Таннер 2–3. Двусторонняя гинекомастия. Лабораторные и инструментальные данные от 02,23. БАК: Глюкоза 4,3 ммоль/л, Натрий 141,7 ммоль/л, Калий 4,8 ммоль/л, Хлориды 105,4 ммоль/л. Гормональный профиль: Кортизол 414,0 нмоль/л, Тестостерон общий 2,8 нмоль/л, 17-ОН-ПГ 17,5 нг/мл, ЛГ 2,4 мМЕ/мл, ФСГ 17,5 мМЕ/мл, Кортизол — 476,0 нмоль/л, Ренин — 17,1 мкМЕ/мл, АКТГ — 64,18 пг/мл. СМАД: Артериальной гипертензии нет. Рентгенография кистей: КВ соответствует промежутку от 15,5 до 16 лет по средним срокам появления точек окостенения. УЗИ органов мошонки: Вобщ. = 21,6 см³, крипторхизм гипоплазированного правого яичка.

Заключение

В настоящее время по результатам обследования заместительная терапия гидрокортизоном и тестостероном не показана.

Ключевые слова: ВДКН, 17-альфа-гидроксилаза
Контактное лицо: Савельева Елена Вячеславовна, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия

Телефон: +7 (912) 355-72-64

e-mail: seva-610@mail.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-75>

Синдром Прадера — Вилли: трудный путь к диагнозу

О.А. Савченко, Н.Ю. Власенко, К.В. Поповская

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

Введение

Синдром Прадера — Вилли (СПВ) — хромосомная аномалия, имеющая неспецифическую клиническую картину, что значительно затрудняет постановку диагноза в неонатальном периоде с фенотипически подобными заболеваниями. Средний возраст постановки диагноза приходится на 3-й год жизни.

Материалы и методы

Анализ медицинской документации недоношенной девочки Н., с гестационным возрастом 32 недели 5 дней, из дихориальной диамниотической двойни, родившейся и получившей лечение в условиях БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омск. Сибс — сестра, здорова. Проведение диагностического поиска причин развития симптомокомплекса «вялого ребенка» с учетом анамнестического, объективного, лабораторного и инструментального обследования.

Результаты

Девочка Н., первый ребенок из дихориальной диамниотической двойни, рожденная от молодых, здоровых родителей. Роды преждевременные в 33 недели. Масса при рождении 1809 граммов, длина 41 см. По шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла, на 5-й минуте 7 баллов. При рождении состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности и гемодинамических нарушений, что потребовало проведение реанимационных мероприятий. При осмотре отмечались неспецифические для СПВ стигмы дизэмбриогенеза. Нуждалась в ИВЛ в различных режимах до 13 дней жизни, с сохранением кислородозависимости до 2 месяцев жизни. В неврологическом статусе с рождения отмечались симптомы угнетения ЦНС с выраженной мышечной гипотонией, отсутствием спонтанной двигательной активности, резким снижением рефлексов орального и спинального автоматизма. Консультирована генетиком. При цитогенетическом исследовании хромосомной патологии не выявлено. Кариотип 46 XX. Дифференциальный диагноз проводился между нервно-мышечными заболеваниями, структурными миопатиями, синдромальной формой патологии, наследственными болезнями обмена веществ, митохондриальными заболеваниями. Исследование методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией исключило наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. При энзимодиагностике нарушений не выявлено.

По результатам молекулярно-генетической диагностики делеции экзона 7-го гена в SMN 1 не зарегистрировано, что исключало спинально-мышечную атрофию 1-го типа. Исследование методом FISH выявило делецию в сегменте 15q11 генов SNRHN и UBE3A, характерной для синдрома Прадера — Вилли. В возрасте 2 месяца появляется спонтанная двигательная активность и формируется фенотип синдрома Прадера — Вилли.

Заключение

СПВ у наблюдаемого ребенка был установлен в возрасте 3 месяцев жизни. Трудности ранней диагностики обусловлены отсутствием типичных фенотипических проявлений заболевания в неонатальном периоде, неотягощенном семейным анамнезом и наличием здорового сибса. Симптомокомплекс «вялого ребенка» с выраженной мышечной гипотонией послужил отправной точкой для дифференциально-диагностического поиска.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-76>

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм у пациентки с дефектом гена *SOX10*

О.Р. Самедова¹, М.С. Панкратова¹, О.А. Дианов²,
И.С. Чугунов¹, М.А. Карева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь

Введение

В настоящее время изучено около 50 генов, мутации в которых могут приводить к возникновению гипогонадотропного гипогонадизма, среди них — ген *SOX10*, являющийся фактором транскрипции, задействованным в развитии нервного гребня и олигодендроцитов. Мутации в этом гене ассоциированы с одним из типов синдрома Ваарденбурга, который является генетически гетерогенным врожденным заболеванием, характеризующимся комплексом аномалий и пороков развития, обусловленных нарушением формирования нервного гребня в эмбриональном периоде. Его характерными клиническими особенностями являются врожденная нейросенсорная тугоухость, яркая голубая радужная оболочка, нарушения пигментации. При этом гипогонадотропный гипогонадизм не является характерным проявлением синдрома Ваарденбурга.

Описание клинического случая

Пациентка А., 17 лет, впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в связи с жалобами на отсутствие менструаций.

При обследовании по месту жительства выявлено снижение уровня гонадотропинов и эстрадиола, на основании чего установлен диагноз гипогонадотропного гипогонадизма. В анамнезе — установка кохлеарного импланта в 2,5 года в связи с двусторонней нейросенсорной тугоухостью (диагностирована в 1,5 мес).

По данным обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 17 лет 7 месяцев рост 151 см (SDS = -1,7), вес 47 кг, половое развитие Таннер 2 (B2 P2), костный возраст на 13 лет, умеренная евнухоидность пропорций, запахи различает, ЛГ 0,2 Ед/л. ФСГ 0,6 Ед/л, эстрадиол 59 пмоль/л, на пробе с бусерелином подтвержден гипогонадотропный гипогонадизм. Обращают на себя внимание фенотипические особенности: ярко-голубая радужная оболочка глаз, гипертелоризм и скошенный внутренний угол глаз. Учитывая наличие нейросенсорной тугоухости, гипогонадотропного гипогонадизма проведен молекулярно-генетический анализ панели генов, по данным которого в гене SOX10 (NM 006941.4) во 2-м экзоне обнаружена делеция 19 нуклеотидов в гетерозиготном состоянии с.44_62del, диагностирован синдром Ваарденбурга. Инициирована заместительная гормональная терапия половыми стероидами, при повторном обследовании через 5 месяцев — выраженная положительная динамика в прогрессии полового развития.

Заключение

Данный клинический случай врожденного гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и фенотипическими особенностями у пациентки с дефектом гена SOX10 демонстрирует разнообразие синдромальных форм гипогонадотропного гипогонадизма.

Ключевые слова: гипогонадотропный гипогонадизм, нейросенсорная тугоухость, SOX10

Финансирование: Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045–4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-77>

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа как предварительный диагноз

Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, О.А. Олейник,
Д.В. Подчиненова, Т.Д. Вачадзе

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Введение

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа (АПС-1) — редкая аутосомно-рецессивная наследственная патология (частота 1 случай

на 90 000–200 000 человек), развивающаяся с эндокринными и неэндокринными проявлениями в детском возрасте (2–5 лет). Этиологией служит дефект гена AIRE (ген аутоиммунного регулятора). Классическая триада АПС-1 включает хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, надпочечниковую недостаточность и гипопаратиреоз. Два из трех вышеперечисленных клинических симптомов являются критериями диагноза АПС 1-го типа. Заболевание часто сопровождается гипогонадизмом, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, витилиго, алопецией, асплениями, пневмонитом, гастритом, пернициозной анемией, дисфункцией кишечника, нефритом и гепатитом. Низкая распространенность и клиническое разнообразие проявлений обуславливают сложность диагностики АПС 1-го типа, что влияет на своевременность назначения терапии заболевания.

Клинический случай пациента с диагнозом АПС 1-го типа ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска.

Материалы и методы

Пациент И., 10 лет, обратился с жалобами на выраженную слабость, недомогание, сниженный аппетит, тошноту, рвоту, боли в нижних конечностях (в анамнезе).

В дебюте заболевания (1,5 недели назад) родители стали отмечать появление обильной рвоты, нарастающей слабости, далее — повторяющиеся эпизоды рвоты с примесью желчи. Через несколько дней стал отказываться от пищи. На этом фоне был госпитализирован в инфекционное отделение районной больницы по месту жительства, при обследовании выявлена гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокортизолемиа. Объективно: гиперпигментация кожных покровов с серо-бронзовым оттенком, больше выражена в местах трения. По результатам телемедицинской консультации переведен в детский стационар областного центра с диагнозом «Хроническая надпочечниковая недостаточность». В лечении — заместительная гормональная терапия препаратами гидрокортизона (Кортеф) в дозировке 10 мг/сут (из расчёта 10 мг/м² — 07:00–3 мг, 15:00 — 3 мг, 23:00 — 4 мг), инфузионная терапия водно-солевыми растворами со значительной положительной динамикой.

Наследственный анамнез отягощен: у родной сестры — ревматоидный артрит. С 7 лет у мальчика имеет место алопеция волосистой части головы, по поводу данной патологии не обследован. За последние 3 года неоднократно регистрировались острые тонзиллиты, в том числе лакунарная ангина, клебсиеллезный гастроэнтерит, флегмонозный аппендицит.

При объективном осмотре SDS роста — 0,76, SDS ИМТ — 0,82, обращает на себя внимание смуглость, сухость и мелкопластинчатое шелушение кожи с гиперпигментацией в области локтей, колен, мест естественного трения. Волосы на голове мягкие, истончённые, отмечается диффузная алопеция

волосистой части головы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны четкие, ритмичные. Живот мягкий, б/б. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край её эластичный, безболезненный. Половые органы сформированы по мужскому типу, допубертатные, яички спущены в мошонку, мошонка гиперпигментирована. Физиологические отправления — в норме, регулярные.

Лабораторно — повышенный уровень АКГГ (>1250 пг/мл), снижение кортизола в суточной моче до 145 нмоль/сут. Объем гонад уменьшен, соответствует возрасту 3-х лет по данным УЗИ пахово-мошоночной области.

Пациенту выставлен диагноз: Хроническая надпочечниковая недостаточность, первичная, стадия декомпенсации. АПС 1-го типа? МЭН? Сопутствующие заболевания: диффузная алопеция волосистой части головы.

Рекомендовано продолжение титрации дозировки гидрокортизона под контролем электролитного состава крови, исследование уровней паратгормона, кальцитонина в крови для исключения гипопаратиреоза, в динамике, исследование антител к GAD, тирозинфосфокиназе для исключения аутоиммунного поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы, ревматоидного фактора, АСЛ-О, проведение МРТ органов шеи.

Заключение

АПС-1 в описанной клинической ситуации является диагнозом исключения, а вариабельность клинической картины АПС-1 требует углубленного и своевременного обследования пациента с подозрением на данное заболевание. Своевременная диагностика всего симптомокомплекса способна продлить и повысить качество жизни пациента, минимизировать риск тяжелых и жизнеугрожающих состояний.

Ключевые слова: аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа, дети, орфанные заболевания
Контактное лицо: Вачадзе Тамара Джамбуловна, лаборант-исследователь кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (962) 779-05-62

e-mail: vtooma@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-78>

Синдром Карнелии де Ланге и врожденная дисфункция коры надпочечников в одной семье: клинический случай

Ю.Г. Самойлова¹, Л.П. Назаренко², О.А. Олейник¹, М.В. Матвеева¹, Д.В. Подчиненова¹, П.И. Захарчук¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

² НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Введение

Синдром Корнелии де Ланге — это редкая врожденная патология (относится к орфанным заболеваниям), характеризующаяся заметными множественными стигмами дизэмбриогенеза и развитием умственной отсталости. С учетом предположительно аутосомно-рецессивного типа наследования степень вероятности повторения ситуации в семье варьируется от 25 до 2% в одиночных эпизодах при отсутствии хромосомных мутаций у родителей. Динамическое наблюдение

Материалы и методы

Клиническая ситуация зарегистрирована по результатам, полученным в рамках неонатального скрининга и госпитального обследования новорожденного К., проживающего в районном центре Томской области.

Результаты

Пациент К., д.р. 4.01.2023 г., ребенок от 3-й беременности, 3-х родов из семьи, где старшая девочка страдает синдромом Корнелии де Ланге, средняя девочка здорова (со слов). Мать с учетом отягощенного анамнеза во время беременности наблюдалась в НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, пренатальная диагностика не проводилась в связи с отказом беременной. Мальчик родился в 38–39 нед, по Апгар 6–8 б, масса 2900 г, рост 49 см. При рождении отмечалась мраморность и гиперпигментация кожи, вялость, мышечная гипотония и слабость сосательного рефлекса. С учетом анамнеза и клиники неонатальный скрининг был проведен через 24 часа после рождения и повторно — на 9-е сутки жизни.

Таблица 1. Результаты неонатальный скрининг

Неонатальный скрининг I (05.01.2023) — 2-е сутки жизни			
Параметр	Результат	Ед. изм.	Норма
Фенилаланин	0,9	Мг/дл	-
Тиреотропин	5,3	мкМЕ/мл	-
Иммунореактивный трипсин	54,7/59,2	Нг/мл	-
17-ОП	189,9/229,3/200,3	Нмоль/л	До 100 нмоль/л
Галактоза	0,4	Мг/дл	0,4–7,1
Неонатальный скрининг II (13.01.2023) — 9-й день жизни			
Иммунореактивный трипсин	44,3/44,3	Нг/мг	-
17-ОП	199,0/196,0	Нмоль/л	-

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога

После получения первых результатов скрининга был сформулирован диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников, смешанный классический вариант и назначена терапия: кортеф + кортинеф. Лабораторные исследования в динамике уже в сыворотке крови на фоне заместительной гормональной терапии продемонстрировали подтверждение диагностически значимого повышения уровня 17-гидрокси-прогестерона и ДГА-С,

снижение кортизола и значения тестостерона, соответствующие препубертатной норме.

Кроме того, одновременно на фоне прогрессирующей иктеричности кожных покровов в биохимическом анализе отмечались гипербилирубинемия, гиперкалиемию.

Результаты генетического тестирования позволили выявить 2 значимые гетеро- и гомозиготные мутации.

Таблица 2. Иммунохимические исследования сыворотки крови (13.01.2023)

Исследование	Результат	Ед. изм.	Реф. значения
17 ОН-Прогестерон (17-ОН-ПГ)	155,00	Нг/мл	0,03–0,90
Тестостерон	10,00	Нмоль/л	2,60–13,90 Препубертат
Кортизол	1,6	Мкг/дл	3,7–19,4 утро до 10:00
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА-С)	1600,0	Мкг/дл	1,0–41,0

Таблица 3. Биохимическое исследование сыворотки крови (13.01.2023)

Исследование	Результат	Ед. изм.	Реф. значения
АЛТ	17,0	Ед/л	13,0–45,0
АСТ	37,2	Ед/л	25,0–75,0
Щелочная фосфатаза	230	Ед/л	75–316
Глюкоза	3,51	Ммоль/л	2,70–4,40
Общий белок	64,00	г/л	41,00–63,00
Амилаза	5	Ед/л	5–65
Билирубин общий	243,10	Мкмоль/л	5,00–20,50
Билирубин прямой	14,00	Мкмоль/л	0,00–3,40
Лактатдегидрогеназа	389	Ед/л	545–2000
Гамма-глутамилтрансфераза	149,80	Ед/л	12,00–122,00
Калий	7,21	Ммоль/л	3,60–6,00
Натрий	132	Ммоль/л	130–145
Хлориды	97	Ммоль/л	95–110
Липидограмма			
Холестерин общий	1,70	Ммоль/л	1,37–3,50
Триглицериды	1,13	Ммоль/л	0,34–0,97
Холестерин-ЛПВП	0,84	Ммоль/л	0,90–2,10
Холестерин-ЛПОНП	0,52	Ммоль/л	0,16–1,04
Холестерин-ЛПНП	1,33	Ммоль/л	0,00–3,50
Коэффициент атерогенности	1,02		0,00–3,5
Иктеричность	Выраженная (+++)		

Таблица 4. Общий анализ крови развернутый (13.01.2023)

Параметр	Результат	Ед. изм.	Норма
MCV	108	Фл	81–99
MCH	37	Pg	27–31
MCHC	341	г/л	330–370
MPV	8	Фл	-
Гемоглобин	172	г/л	125–205
Эритроциты	4,7	Млн/мкл	3,6–6,2
Гематокрит	50,4	%	39–63
Тромбоциты	468	Тыс/мкл	99–421
Лейкоциты	15,6	Тыс/мкл	7,8–15,2
Эозинофилы	3	%	1,9–6,3
П-ядерные нейтрофилы	0	%	1–5
С-ядерные нейтрофилы	32	%	26,3–47,5
Лимфоциты	60	%	38,0–57,8
Моноциты	5	%	5,2–14,8



Таблица 5. Результаты генетического исследования (02.02.2023)

Мутации*	Генотип	Мутации*	Генотип
P30L	N/N	Q318X	N/N
IVS2AS, A/C-G, —13	m/m	R356W	N/N
8 bp del	N/N	P453S	N/N
V281L	N/N	Del30kb	N/m
I172N	N/N	(CYP21A1/CYP21A2)	

*Патогенные варианты. N — нормальный аллель (мутация не выявлена); m — патогенный вариант (мутация)

Заключение: У пациента выявлена перестройка между геном CYP21A2 и псевдогеном с делецией 30kb в гетерозиготном состоянии, а также мутации IVS2AS, A/C-G, —13 (NM_000500.7 (CYP21A2) в гомозиготном состоянии. Предположительный генотип: IVS2AS, A/C-G, —13/IVS2AS, A/C-G, —13 + Del30kb.

Заключение

Таким образом, в одной семье у двоих детей обнаружены 2 серьезных орфанных заболевания, что требует не только пристального наблюдения и лечения ребенка со смешанным вариантом ВДКН, но более прицельной оценки генетического профиля родителей.

Ключевые слова: синдром Корнелии де Ланге, врожденная дисфункция коры надпочечников
Контактное лицо: Олейник Оксана Алексеевна, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.
Телефон: +7 (913) 850-38-40
e-mail: oleynikoa@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-79>

Клинический случай транзиторного неонатального сахарного диабета

Е.А. Сечко, Е.Н. Райкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Неонатальный сахарный диабет (НСД) — неиммунная форма сахарного диабета (СД), манифестирующая в первые 6 месяцев жизни. Характеризуется низким уровнем инсулина и С-пептида, отсутствием аутоиммунных маркеров СД 1-го типа, редким развитием кетоацидоза. По характеру течения выделяют перманентный и транзиторный (ТНСД) НСД. ТНСД встречается в 50–60% всех случаев НСД, развивается после рождения в результате нарушения продукции инсулина с последующим наступлением стадии «инсулинонезависимости» и рецидивом в более взрослом возрасте. В большинстве случаев дети с ТНСД рождаются с низкими росто-весовыми показателями по отношению к гестационному возрасту. Наиболее частой причиной развития ТНСД (70%) является патология 6-й хромосомы, приводящая к суперэкспрессии генов *ZAC* и *HYMA1*, а также мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *NHF1* и др. Нами представлено описание клинического случая развития ТНСД

вследствие мутации в гене *GATA6*, который играет важную роль в развитии поджелудочной железы, а также других производных экто- и мезодермального ростков (органы желудочно-кишечного тракта, сердце и др.).

Клинический случай

Девочка от 1-й беременности, протекающей на фоне хламидиоза, ОРЗ в первом триместре, анемии легкой степени во втором и третьем триместрах. Роды оперативные на 35-й неделе с низкими росто-весовыми показателями относительно гестационного возраста (SDS длины тела — 2,65, SDS массы тела — 2,29), с признаками ЗВУР. Находилась на зондовом питании на 2-м этапе выхаживания. В периоде новорожденности зафиксирована гликемия 29,6 ммоль/л, инициирована терапия инсулином. С 1-го месяца жизни терапия инсулином отменена, с сохранением нормогликемии, постпрандиальная гликемия не исследовалась. Наследственный анамнез по СД не отягощен.

С 2 лет жизни фиксировалась глюкозурия. В возрасте 3 лет после перенесенной вирусной инфекции появились жалобы на полиурию, полидипсию, отсутствие прибавки в весе. Гликированный гемоглобин (HbA1c) 11,5%, гликемия через 2 часа после еды 18,6 ммоль/л, специфические островковые антитела (GAD, ICA, IAA) не выявлены. Возобновлена терапия инсулином (Аспарт).

Впервые в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обследована в возрасте 3,5 года. HbA1c 5,8%. Уровень С-пептид натощак 0,69 нг/мл, стимулированный С-пептид (проба с завтраком) — 2,32 нг/мл. Находится на терапии прандиальным инсулином (Аспарт, 0,43–0,57 Ед/кг/сут). При проведении молекулярно-генетического исследования панели генов «Сахарный диабет-гиперинсулинизм» (27 генов) — мутаций не выявлено.

В возрасте 8 лет повторно обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». HbA1c 5,2%. С-пептид натощак 0,71 нг/мл, стимулированный С-пептид (проба с жидким завтраком) — 0,9 нг/мл. Специфические островковые антитела к GAD, ICA, IAA, ZnT8 отрицательные. Прогрессирования нарушения углеводного обмена не отмечалось — продолжает терапию инсулином ультракороткого действия Аспарт, потребность в инсулине 0,9 Ед/кг/сутки.

Проведено полноэкзомное секвенирование — выявлена ранее не описанная, патогенная, гетерозиготная мутация в гене *GATA6* с.1302+4 1302+7del.

Из экстрапанкреатических проявлений у ребенка имеется умеренное отставание в росте (SDS роста –1,91), агенезия желчного пузыря, пролапс митрального клапана, митральная недостаточность 2-й степени, пупочная грыжа, хронический аутоиммунный тиреоидит. При многократном проведении ультразвукового исследования поджелудочная железа не визуализировалась, что может свидетельствовать о гипоплазии или аплазии поджелудочной железы.

Заключение

Мутации в гене *GATA6* являются одной из редких причин НСД. Развитие СД в следствие мутаций в гене *GATA6*, вероятно, обусловлены аплазией или гипоплазией поджелудочной железы. Для НСД, ассоциированного с мутациями *GATA6*, помимо нарушений углеводного обмена, характерны врожденные кардиальные пороки развития (дефект межпредсердной перегородки), аномалии строения желудочно-кишечного тракта (атрезия желчного пузыря, гипоплазия или аплазия поджелудочной железы), пупочная грыжа. Представленный клинический случай демонстрирует целесообразность проведения полноэкзомного секвенирования при НСД в сочетании с пороками развития (в случае нашей пациентки — кардиальными и гастроинтестинальными).

Контактное лицо: Райкина Елизавета Николаевна, клинический ординатор — детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (916) 219-17-88

e-mail: dr.raykina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-80>

Нарушения углеводного обмена у ребенка с мутацией в гене *HNF1A* на фоне ожирения

Е.А. Сечко, В.А. Замарашкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Гетерозиготные мутации гена *HNF1A* (ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа) являются одной из частых причин моногенного сахарного диабета (СД). Ген *HNF1A* является транскрипционным фактором, который в β -клетках поджелудочной железы влияет на экспрессию генов, регулирующих метаболизм и транспорт глюкозы. При мутациях в гене *HNF1A* происходит постепенное истощение функции β -клеток с развитием СД к 20–25 годам.

MODY-HNF1A характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и высокой концентрацией СД в семье, определяемым уровнем С-пептида, низкой или небольшой потребностью в инсулине, высокой чувствительностью к препаратам сульфонилмочевины.

Клинический случай

Пробанд, 9 лет, обследован в детском отделении сахарного диабета. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне СД у матери (терапия инсулином). При рождении рост 53 см, масса тела 3950 г. Наследственный анамнез по СД отягощен. У матери инсулинзависимый СД с 23 лет, единоутробный брат, 23 года — СД на фоне ожирения с 12 лет, выявлена гетерозиготная мутация р. Pro291ins C flame shift в гене *HNF1A*, с 14 лет находится на терапии глимепиридом. Сестра, 14 лет, нарушений углеводного обмена в настоящее время нет. В связи с диагностикой *HNF1A-MODY* у единоутробного брата, пробанду в возрасте 1 года, старшей сестре в возрасте 6 лет, матери проведено молекулярно-генетическое исследование, у всех выявлена гетерозиготная мутация р. Pro291ins C flame shift в гене *HNF1A*.

С 6 лет отмечается избыточная масса тела постепенно прогрессирующего характера. В связи с наличием у ребенка гетерозиготной мутацией в гене *HNF1A* периодически с года проводили исследование гликемии. Впервые в 6 лет зафиксирована гипергликемия 8,1 ммоль/л. Гликированный гемоглобин (HbA1c) — 5,5%. В 8,5 года диагностирован СД (по данным ПГТТ диабетический уровень гликемии на 120 мин — 11,9 ммоль/л). Рекомендована диета с ограничением быстроусвояемых углеводов.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 9 лет: рост 152 см (SDS 3,14), вес 69,8 кг (SDS 3,55), ИМТ 30,21 кг/м² (SDS 3,48). При осмотре ожирение по абдоминальному типу. Acanthosis nigricans на шее и в подмышечных впадинах отсутствует, стрий нет. Колебания гликемии от 3,5 до 12 ммоль/л, гипергликемия после еды. HbA1c — 6%, специфические аутоантитела (GAD, IA2, IAA) — отрицательные. По результатам ПГТТ: нормогликемия натощак (гликемия натощак 4,19 ммоль/л), НТГ (гликемия на 120 мин — 9,97 ммоль/л), данных за гиперинсулинемию (уровень инсулина натощак 8,17 мкЕ/мл, на 120 мин — 61,29 мкЕ/мл) и инсулинорезистентность не получено (индекс ISI Matsuda — 4,35, Caro — 0,51, HOMA — 1,52). ОАМ — аглюкозурия. Показатели липидного профиля в пределах референсных значений. УЗИ органов брюшной полости — эхографические признаки гепатомегалии, умеренных диффузных изменений паренхимы печени, липоматоз поджелудочной железы. На фоне диеты отмечается нормогликемия, сахароснижающая терапия не показана.



Заключение

При мутациях в гене *HNF1A* происходит постепенное истощение функции β -клеток с развитием СД к 20–25 годам. Однако данное клиническое наблюдение демонстрирует, что нарушения углеводного обмена у носителей мутации в гене *HNF1A* могут быть диагностированы уже в первое десятилетие жизни. Раннее выявление нарушений углеводного обмена, вероятно, обусловлено регулярным, профилактическим контролем гликемии в связи с повышенной настороженностью родителей в отношении развития СД у ребенка — носителя мутации в гене *HNF1A*. Можно предположить, что сопутствующее ожирение у пациента является фактором риска раннего развития СД, модифицируя течение заболевания при *HNF1A-MODY* и ухудшая гликемический контроль. Снижение массы тела может отсрочить начало назначения сахароснижающей терапии и улучшить прогноз заболевания.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-81>

Синдром резистентности к ТТГ: результаты 12-летнего наблюдения двух сестер-близнецов

М.А. Словак¹, А.В. Кияев^{1,2}, А.А. Удачина²

¹ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Введение

Частота ВГ в доскрининговую эру составляла: 1:6700–7500 новорожденных детей. После внедрения неонатального скрининга по уровню ТТГ частота ВГ у детей в мире увеличилась в 2–3 раза: 1:2000–4000, что с позиций здравого смысла может быть объяснено только увеличением доли случаев с аномально повышенным уровнем ТТГ, или т.н. субклиническим гипотиреозом, которые ранее не выявлялись, поскольку не могли иметь клинических проявлений либо выявлялись случайно в более старшем возрасте и классифицировались как поздняя форма ВГ.

Клинический случай

В 2010 году по результатам неонатального скрининга был выявлен случай ВГ у девочки № 1 (ре-тест: ТТГ — 37,6 МЕ/л, сТ4—12,48 пмоль/л), расцененный нами как субклинический гипотиреоз (ВСГ). Учитывая нормальный уровень сТ4 и наличие нормальных размеров и структуры тиреоидной ткани, расположенной в типичном месте при УЗИ ЩЖ, после беседы с родителями и их согласия было принято совместное решение о динамическом наблюдении на фоне приема профилактической дозы препаратов

калия йодида. В возрасте 11 месяцев случайным образом была обследована ее сестра-двойняшка № 2 (дизиготные близнецы) и также выявлен ВСГ (ТТГ — 15,73 МЕ/л, сТ4 — 14,13 пмоль/л). В 2014 году проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава РФ методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent). У обеих сестер выявлена гомозиготная мутация p.R450H в гене *TSHR*, а у их матери — аналогичная гетерозиготная мутация.

Через 12 лет регулярного наблюдения на фоне профилактических доз препаратов калия йодида нами проведена комплексная оценка физического и интеллектуального развития.

Случай № 1: ТТГ — 28.13 МЕ/л, сТ4 — 14,60 пмоль/л; SDS роста +0,14; дельта SDS +0,81; SDS ИМТ +0,27; Таннер — 3 (Me -); общий IQ (тест Векслера) — 112.

Случай № 2: ТТГ — 22.30 МЕ/л, сТ4 — 13,25 пмоль/л; SDS роста -0,52; дельта SDS +0,15; SDS ИМТ -0,16; Таннер — 3 (Me +); общий IQ (тест Векслера) — 114.

Заключение

Результаты 12-летнего наблюдения за двумя сестрами-близнецами с умеренной резистентностью к ТТГ свидетельствуют об отсутствии каких-либо отклонений в физическом, половом и интеллектуальном развитии детей, не получавших заместительную гормональную терапию левотироксином, что, в свою очередь, дает клиницисту дополнительные аргументы при обсуждении выбора терапевтической тактики при врожденном субклиническом гипотиреозе у детей.

Ключевые слова: врожденный субклинический гипотиреоз, резистентность к ТТГ, ген *TSHR*

При поддержке фонда «Культура благотворительности».

Контактное лицо: Кияев Алексей Васильевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Телефон +7 (902) 873-02-17

e-mail: thyroend@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-82>

Семейный случай X-сцепленной аденолейкодистрофии

К. А. Стульникова, Н. Ю. Филина, В. К. Поляков, Н. В. Болотова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Введение

X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД) — редкое наследственное заболевание, отно-

сящееся к группе пероксисомных болезней с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванная мутациями в гене АБСД1. Распространенность составляет 1 на 15 000 человек во всем мире и встречается с одинаковой частотой во всех популяциях.

Результаты

Мальчик 16 лет, в течение последнего года появились жалобы на общую слабость, нарушения координации, шаткость походки, спотыкания с падениями, головокружения, эмоциональную подавленность и самоагрессию. Неврологом заподозрена АД, проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением: изменения характерные для X-АД. Состояние средней тяжести за счет неврологической симптоматики: в сознании, на вопросы отвечает адекватно, речь не нарушена. Эмоционально лабильный, склонен к беспокойству и тревожности. Легкие интеллектуально-мнестические нарушения. Имеется нарушение координации движений, походка шаткая. Кожные покровы бледные, умеренная гиперпигментация сосков, подмышечных складок, наружных поверхностей локтевых, коленных суставов, мошонки. Имеется нарушение осанки, плоско-вальгусные стопы, нижний спастический паразез с нарушением функции тазовых органов. При эндокринологическом обследовании: в крови АКТГ — 473 пг/мл, кортизол — 31 нмоль/л, установлена первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН), назначена терапия гидрокортизоном. При ГХ–МС на ОДЦЖК повышены концентрация кислот и соотношение концентраций кислот. При молекулярно-генетическом обследовании (МГО) выявлена мутация в гене АБСД1, описанная при X-АД. В настоящее время ребенку проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, получает иммуносупрессивную терапию.

Обследован сибс 5 лет с целью верификации проявлений X-АД. Жалобы отсутствуют, симптомов заболевания нет. При обследовании лабораторно выявлена ПНН (АКТГ — 376 пг/мл), назначена терапия гидрокортизоном. При МРТ головного мозга: данных за X-АД не выявлено. При проведении ГХ–МС на ОДЦЖК и МГО выявлены идентичные сибсу результаты. Проводится мониторинг МР-картины, неврологических проявлений заболевания.

На фоне заместительной терапии гидрокортизоном оба ребенка получают масло Лоренцо.

Заключение

Данное клиническое наблюдение 2 сибсов с X-АД показал сложности диагностики данного заболевания в связи с гетерогенностью и неспецифичностью клинических проявлений. Тяжелый прогноз данного заболевания обуславливает необходимость расширения показаний для определения ОДЦЖК с целью ранней диагностики X-АД.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-83>

Синдром тестикулярной феминизации: генетическая диагностика в ранней верификации диагноза (клиническое наблюдение)

О.А. Терентьева¹, Н.Г. Киселева², Т.Е. Таранушенко², Н.Ю. Калинин³

¹ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Красноярск

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

³ ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Москва

Синдром тестикулярной феминизации у пациентов 46, XY относится к генетическим заболеваниям с X-сцепленным типом наследования и обусловлен нарушением действия тестостерона из-за мутации гена рецепторов к андрогенам. Выделяют два клинических варианта патологии — полная и неполная форма. В обоих случаях производные мюллеровых протоков отсутствуют, дериваты вольфовых протоков недоразвиты, тестикулы сформированы и способны синтезировать тестостерон (возможная локализация гонад — брюшная полость, паховые каналы, расщеплённая мошонка или большие половые губы). Наружные половые органы при полном варианте синдрома имеют женский тип строения, при неполной форме отмечается разная степень нарушения маскулинизации гениталий. Поскольку клиничко-лабораторные проявления данного синдрома и других нарушений половой дифференцировки у детей с кариотипом 46, XY нередко идентичны, основным методом верификации заболевания является молекулярно-генетическое исследование (ген AR).

Клиническое наблюдение

Пациентка А. родилась доношенной, от молодых здоровых родителей, физиологической беременности, первых срочных родов через естественные родовые пути, с массой 3200 г, длиной тела 53 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На 16-й неделе гестации выполнялся неинвазивный пренатальный тест «Prenetix» на основные анеуплоидии (по инициативе матери в частном порядке), определён кариотип плода — 46, XY. При рождении наружные гениталии у младенца имели нормальное женское строение, в связи с чем результат проведённого цитогенетического исследования кариотипа трактовался мамой «ошибочным» и врачам не озвучивался. Ребёнок был зарегистрирован и воспитывался в женском паспортном поле.

В возрасте 1 год 10 месяцев у девочки появились грыжевые выпячивания в области обоих паховых каналов, осмотрена детским хирургом, направлена на оперативное лечение с диагнозом двусторонняя паховая грыжа. В детском хирургическом отделении проведена лапароскопия, ревизия брюшной полости и малого таза, выявлено незаращение вагинального отростка брюшины с обеих сторон и отсутствие матки, обнаружены гонады, сформированные по мужскому типу (в паховых каналах), выполнена их биопсия. Гистологическое исследование фрагмента гонад показало морфологическую картину тестикулярной ткани. Пациентка была направлена на обследование к детскому эндокринологу.

Клинически при осмотре: ребёнку 1 год 11 месяцев, тип поведения и игровые предпочтения,

характерные для женского пола. Речевое развитие и моторные навыки сформированы по возрасту. Физическое развитие среднее гармоничное (рост—86 см, вес—12 кг, ИМТ—16,22). Отмечается легкая маскулинизация мышечного корсета. Кожа обычной окраски и влажности, гиперпигментации нет. Щитовидная железа 0 ст. (ВОЗ), эластичная. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС и АД в пределах возрастных референсных значений. Живот не увеличен в объёме, мягкий, безболезненный. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, большие половые губы обычной формы, размера и окраски, с небольшой складчатостью кожи, прикрывают малые половые губы, гонады в них не пальпируются. Гипертрофии и вирилизации клитора нет, визуализируются вход во влагалище и уретра в типичном месте.

Результаты обследований:

1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Результат	Норма
Тестостерон общий, нмоль/л	0,69	0,0–1,22
ЛГ, мМЕ/мл	0,83	0,0–0,27
ФСГ, мМЕ/мл	4,26	0,60–6,12
Андростендион, нмоль/л	1,05	1,0–11,50
ДЭАС, мкг/мл	15,0	35,0–430,0
17-ОН прогестерон, нмоль/л	0,63	0,0–5,0
Кортизол, нмоль/л	163,0	138,0–690,0
АКТГ, пмоль/л	1,790	0,0–10,212
Антимюллеров гормон, нг/мл	23,0	
ТТГ, мкМЕ/мл	1,82	0,23–3,40
св. Т ₄ , пмоль/л	13,8	11,5–22,7
Пролактин мМЕд/л	158,0	40,0–530,0
ИФР-1, нг/мл	60,80	15,0–272,0

2. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование	Результат
УЗИ паховых каналов	Правое яичко (30×16×12 мм, объем 2.8 мл) расположено в паховом канале, подвижное, левое яичко (24×10×17 мм, объем 2,0 мл) — у внутреннего пахового кольца, контуры яичек ровные, четкие, структура однородная, экзогенность средняя, средостение выражено, оболочки яичек не изменены, гроздьевидное венозное сплетение не расширено, придатки яичек без особенностей
УЗИ органов малого таза	Дериваты мюллеровых протоков (матка и маточные трубы) не обнаружены
УЗИ надпочечников	Структура не изменена, контуры ровные, размеры правого надпочечника 11×11 мм, левого надпочечника 10×12 мм, дополнительных образований в проекции надпочечников не выявлено

3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование	Результат
Повторное цитогенетическое исследование	Кариотип 46, XY, мужской
FISH-метод с зондами (Kreatech), специфичными к центромерному району хромосом X (DXZ1), Y (DYZ3), 18 (D18Z1)	Nuc ish (DXZ1×1) 1000 (DYZ3×1) 1000, в лимфоцитах периферической крови выявлены по одной копии последовательности, специфичной центромерному району хромосом X и Y
Молекулярно-генетическое обследование (выполнено в рамках программы «Альфа-Эндо»)	В гене AR (NM_000044.6) в экзоне 1 выявлен гемизиготный вариант с. 181 C>T: p.Q61X (HGMD: CM109424), патогенный, описан при синдроме резистентности к андрогенам (OMIM#300068)

4. ОСМОТР УРОЛОГА И ГИНЕКОЛОГА

Половые органы сформированы по женскому типу, клитор не гипертрофирован, большие половые губы прикрывают малые. Правая большая половая губа увеличена. Область вульвы, уретры и ануса не изменена. Вход во влагалище определяется, вход в уретру в типичном месте. Влагалище зондировано, выделений нет. В связи с невозможностью оперативной коррекции наружных половых органов (отсутствие висячего отдела уретры, головки и сформированных кавернозных тел клитора) целесообразно выполнение двусторонней орхидэктомии.

Учитывая клинико-анамнестические данные и результаты проведенного обследования, выставлен диагноз: нарушение формирования пола 46, XY, синдром резистентности к андрогенам, полная форма, вследствие мутации в гене AR (NM000044.6), в экзоне 1, гемизиготный вариант с. 181 C>T: p.Q61X (HGMD: SM109424). В связи с высоким риском развития новообразований в гонадах, а также трудностями коррекции наружных гениталий совместно с родителями было принято решение выполнить удаление тестикул и продолжить адаптацию ребёнка в женском паспортном поле. 28.04.2022 пациентке произведена двусторонняя орхидэктомия, по результатам морфологического исследования описана ткань яичка обычного строения. По достижении пубертатного возраста девочке планируется заместительная терапия женскими половыми гормонами и решение вопроса о необходимости проведения вагинопластики.

Заключение

Данный клинический случай представляет интерес для педиатров и детских эндокринологов, убедительно демонстрирует наиболее значимые проявления полной формы синдрома тестикулярной феминизации в виде двусторонних паховых образований, представленных яичками, расположенными в паховых каналах. Наличие подобных особенностей у девочек является основанием для обследования у детского эндокринолога с проведением УЗИ малого таза, брюшной полости и паховых каналов. Выявление гонад у данной группы пациенток является показанием к проведению цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для своевременного уточнения диагноза, выбора пола воспитания и планирования дальнейшей тактики наблюдения и лечения.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-84>

Поздняя диагностика неонатального сахарного диабета (DEND-синдром)

Е.В. Титович, М.П. Колтакова, И.А. Еремина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Около 90% пациентов с неонатальным СД, ассоциированным с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, могут быть успешно переведены на пероральную терапию препаратами сульфонилмочевины.

Клинический пример. Материалы и методы. Пациент Б., 9 лет. В 1 месяц госпитализирован в ОРИТ (ОРВИ). Гликемия 76 ммоль/л, кетонурия — слабopоложительно, С-пептид 0,02 нг/мл (1,1–4,0), АТ к GAD и β-клеткам поджелудочной железы — отрицательные. *Диагноз:* Сахарный диабет 1-го типа. Назначена инсулинотерапия (Аспарт+Гларгин). *Установлен диагноз:* ДЦП, атаксическая форма. Задержка психомоторного развития. Синдром тонусных нарушений. С 3 лет — Кеппра 400 мг/сут по результатам ЭЭГ.

HbA1c: в 4 г. 4 мес. 11,2%, в 4 г. 7 мес. 10,7%.

Впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 5 лет. При поступлении получал инсулинотерапию (Аспарт + Гларгин) по интенсифицированной схеме (0,8 Ед/кг/сут), Кеппра (500 мг/сут). Колебания гликемии от 3 до 18 ммоль/л. *При осмотре:* выраженная гипотония, неврологические нарушения (ходьба в ходунках, быстрая утомляемость, устная речь отсутствует). HbA1c 9,5%, С-пептид базальный 0 нг/мл, АТ к ZnT8, IA2 — отрицательные. Выявлена **мутация в гене *KCNJ11*, гетерозиготный вариант с/602G>A: p.R201H**. *Установлен диагноз:* неонатальный сахарный диабет (DEND-синдром). В отделении инициирована терапия глибенкламидом с постепенной отменой инсулинотерапии. На фоне терапии глибенкламидом 17,5 мг/сут (1,2 мг/кг/сут) и Детемир 1 ед в течение 14 дней: С-пептид в ходе пробы с завтраком, нг/мл: 0 мин — 0,6, 60 мин — 1,87, 120 мин — 2,11. Через 2 недели инсулин отменен, доза глибенкламида 15 мг/сут (1 мг/кг), через 9 мес — 5 мг/сут (0,3 мг/кг). Гликемия от 4,0 до 7,0 ммоль/л. HbA1c: 6,0%. Через год от начала терапии отменен прием Кеппры, HbA1c — 6,2%, базальный уровень С-пептида 0,496 нг/мл, инсулина 1,8 мкЕ/мл. В 9 лет: глибенкламид — 3,75 мг/сут (0,16 мг/кг/сут). *При осмотре* отмечено: у мальчика стали более крепкими мышцы спины, шеи, ходит при поддержке под мышки, читает и пишет самостоятельно, обучается в школе. За 3 года прибавка в росте на 15,3 см (SDS скорости роста: –1,8).



Заключение

Данный случай показывает важность персонализированного подхода и своевременного назначения патогенетической терапии в случае данной тяжелой патологии.

Учитывая присутствие АТФ-чувствительных K^+ -каналов не только в β -клетки поджелудочной железы, но и в клетках скелетной мускулатуры, головного мозга, можно ожидать улучшение течения неврологической симптоматики на фоне назначения сульфонилмочевины и компенсации сахарного диабета.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, DEND-синдром

Контактное лицо: Колтакова Мария Павловна, ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Телефон: +7 (910) 346-85-52

e-mail: merikolt@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-85>

SHORT-синдром как причина инсулинорезистентного транзитного неонатального сахарного диабета (ТНСД) у ребенка 2,5 месяца жизни. Первое описание клинического случая в Российской Федерации

Ю.В. Тихонович^{1,2}, М.В. Секинаева², И.В. Гаряева¹,
И.Г. Рыбкина¹, Е.Е. Петряйкина^{1,3}, А.Н. Тюльпаков³

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Введение

SHORT-синдром — орфанное заболевание, связанное с инактивирующими мутациями в гене *PIK3R1*, кодирующем регуляторную субъединицу фосфоинозитид-3-киназы PI3K. Мутации в гене *PIK3R1* приводят нарушению роста и деления клеток, а также к дефектам сигналинга инсулина, вызывая развитие инсулинорезистентного сахарного диабета (СД).

СД чаще манифестирует в подростковом или взрослом возрасте. До настоящего времени в зарубежной литературе описан единственный случай ТНСД с манифестацией на первой неделе жизни у пациента с гетерозиготным патогенным вариантом с.1945C>T в гене *PIK3R1*.

В отечественной литературе такие пациенты ранее описаны не были.

Результаты

Мальчик 2,5 месяца жизни был госпитализирован с жалобами на гипергликемию до 20 ммоль/л.

Ребенок от близкородственного брака, срочных, самостоятельных родов. При рождении масса 2810 грамм (SDS ИМТ –0,93), длина тела 53 см (SDS 1,8). От предыдущих беременностей в семье 3 здоровые девочки, 4-я беременность — доношенный мальчик, умер в возрасте 63 дней, причина смерти неизвестна.

С рождения — синдром угнетения ЦНС, бульбарные нарушения; крупнопластинчатое шелушение кожных покровов. С 18-х суток жизни — эпизоды повышения гликемии до 10–15 ммоль/л, с 2,5 месяца — стойкая гипергликемия до 14–20 ммоль/л.

Объективно в 2,5 мес.: рост 57 см (SDS –0,26), вес 4726 г (SDS ИМТ –0,81). Отмечались низкое положение и деформация ушных раковин, низкий рост волос, глубокопосаженные глаза, дефицит подкожно-жировой клетчатки, особенно в области передней брюшной стенки, ягодич, бедер и голеней; гипертрофия мышц голеней и передней поверхности бедер, усиление венозного рисунка на нижних конечностях, гипертрихоз в области спины.

Выявлено повышение уровня С-пептида до 7216 пмоль/л (норма 268–1803); инсулина до 1108 пмоль/л (13–161); гипертриглицеридемия до 3,22 ммоль/л; повышение уровня трансаминаз (АСТ 78,8 Ед/л, АЛТ 235,6 Ед/л); выраженное снижение уровня лептина до 0,38 нг/мл (норма 2,0–5,6). HbA1c –5,3%. По данным УЗИ отмечалось умеренное увеличение линейных размеров печени.

Была назначена инсулинотерапия по интенсифицированной схеме в суточной дозе 1,1–1,3 ед/кг/сутки, уровень гликемии на момент выписки из отделения варьировал от 5,0 до 14–15 ммоль/л.

С 4 месяцев жизни — самостоятельная отмена инсулина короткого действия в связи с гипогликемическими состояниями. В 6 месяцев на фоне инъекций детемира (0,6 ед/кг/сутки): HbA1c 6,6%; С-пептид — 460 пмоль/л, триглицериды 1,48 ммоль/л, лептин — 0,17 нг/мл.

С 7 месяцев жизни мама самостоятельно отменила детемир. В настоящее время ребенку 2,5 года, на фоне питания без ограничения количества углеводов сохраняется нормогликемия.

Для уточнения диагноза пациенту было проведено полноэкзомное секвенирование. В гене *PIK3R1* в регионе акцепторного сайта сплайсинга 5-го экзона был обнаружен ранее не описанный в литературе вариант с. 635–5T>G в гетерозиготном состоянии. Вариант предсказан как вероятно патогенный.

Заключение

Данный клинический случай расширяет существующие представления об этиологии ТНСД,

позволяя включить SHORT-синдром в дифференциально-диагностический поиск. Ранняя генетическая верификация диагноза помогает прогнозировать течение заболевания, способствует своевременному назначению персонализированной патогенетической терапии, улучшая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: транзиторный неонатальный сахарный диабет, инсулинорезистентность, SHORT-синдром, PIK3R1

Контактная информация: Тихонович Юлия Викторовна — к.м.н., заведующая отделением детской эндокринологии Сеченовского Центра материнства и детства, г. Москва, Россия. 119991 Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: yuliatihonovich@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-86>

Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1)

В.В. Туз, Е.В. Щедрова

ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»,
г. Ярославль

Синдром МЭН 1-го типа — группа гетерогенных наследственных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез. В структуру синдрома МЭН1 входят опухоли парашитовидных желез, гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли, опухоли аденогипофиза и надпочечников. Первым его симптомом является гиперпаратиреоз. Инсулиномы, ассоциированы с синдромом МЭН1 в 5–10% случаев у взрослых и в 30–50% случаев у детей, однако они редко являются его первым проявлением. Они, как правило, множественные, мелкие и доброкачественные. Мы представляем описание клинического случая, особенностью которого является неклассическая манифестация заболевания с гипогликемического синдрома вследствие гиперинсулинемии, возраст пациента. У девочки, 11 лет, неоднократно отмечались периодические эпизоды заторможенности, сонливости в дневное время, резкая смена настроения. В один из таких эпизодов отмечена потеря сознания, нарушение речи, потеря памяти, с постепенным восстановлением, но длительно сохранялась заторможенность. С данными жалобами пациент обратился самостоятельно в приемный покой ГБУЗ ЯО ОДКБ, девочка была госпитализирована в неврологическое отделение. При получении лабораторных данных выявлены эпизоды гипогликемии (гликемия 1,5–7,2–2,7–4,7 ммоль/л).

По данным лабораторных и инструментальных методов исследования были выявлено следующее: МРТ головного мозга без патологии, ЭЭГ — эпилептической активности не выявлено. УЗИ органов брюшной полости без патологии. Проведено лабораторное обследование, в результате которого подтвержден гиперинсулинемический характер гипогликемий (уровень эндогенного инсулина натощак — 15,89 мМЕ/л (3,5–18,0), на фоне гипогликемии 53,33/110 мМЕ/л). Выполнено КТ органов брюшной полости — в дистальной части хвоста поджелудочной железы визуализируется округлая структура с четкими и ровными контурами, размерами 20×24×19 мм, активно и неравномерно накапливающая контрастный препарат. Ребенок направлен на консультацию в НМИЦ эндокринологии с диагнозом: Гипогликемия гиперинсулинемическая. Инсулинома? При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» у девочки подтвержден гиперинсулинемический характер гипогликемий (проведена проба с голоданием). Выполнено МРТ органов брюшной полости — в хвосте поджелудочной железы образование овоидной формы, 15×20 мм, в теле поджелудочной железы очаг 13×7 мм. Проведено молекулярно-генетическое исследование, при котором выявлена дупликация с. 141dup (p.Leu48SerfsTer69) в гене *MEN1*, в гетерозиготном состоянии. Проведена операция лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы. По данным морфологического исследования послеоперационного материала выявлена высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль Grade 2. Рекомендовано провести ИГХ исследование с нейроэндокринными маркерами. Заключение: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 2 с положительной экспрессией инсулина (инсулинома). Через 1 мес девочке выполнено радиосцинтиграфическое исследование, в результате которого сцинтиграфических и ОФЭКТ-КТ признаков образований с повышенной экспрессией соматостатиновых рецепторов не выявлено. Девочка наблюдается с диагнозом: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: инсулинома хвоста поджелудочной железы.

Контактное лицо: Щедрова Елена Валентиновна, врач — детский эндокринолог ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Россия.
Телефон: +7 (920) 6545166
e-mail: babuninaelena@mail.ru



<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-87>

Дифференциальная диагностика гипотиреоза в неонатальном периоде у пациента с наследственной болезнью накопления

Е.В. Туш^{1,2}, А.Ю. Шуткова^{1,2}, Л.А. Бакунова²,
П.В. Трушанина², Т.С. Денисова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

Введение

Исследования доказали незаменимость тиреоидных гормонов в развитии головного мозга как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах. Врожденный гипотиреоз (ВГ) — частичное или полное нарушение работы щитовидной железы, возникающее с рождения и проявляющееся задержкой физического и нервно-психического развития, расстройством обмена веществ и неврологическими нарушениями, встречается в России у 1 из 3617 детей. ВГ является наиболее часто результатом дисгенезии щитовидной железы либо дисгормоногенеза. Заболевание относится к наиболее распространенным причинам умственной отсталости, которые можно предотвратить.

Материалы и методы

Проанализирована история болезни девочки П., 2022 года рождения, находившейся на обследовании в Детской городской клинической больнице № 1 города Нижнего Новгорода.

Результаты

Семейный анамнез по эндокринопатиям и заболеваниям нервной системы не отягощен. Девочка родилась с весом 3500 г, длиной 51 см, оценкой по Апгар 8/9 баллов. По данным неонатального скрининга выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 24,6 мкМЕ/мл, ретест без динамики (24,8 мкМЕ/мл), что расценено как ВГ. Ребенку назначен левотироксин в дозировке 10,0 мкг/кг, при приеме которого наблюдались генерализованный тремор, возбуждение, отказ от еды. Была заподозрена передозировка, доза препарата была снижена до 5,7 мкг/кг. При обследовании в стационаре клинических и лабораторных данных за гипотиреоз не выявлено (ТТГ — 2,88 мкМЕ/л, свободный тироксин — 19,12 пмоль/л). В статусе прогрессировал гепатолиенальный синдром (печень до 6 см, селезенка до 5,5 см из-под реберной дуги), неврологическая симптоматика (перестали формироваться возрастные навыки, регресс приобретенных, сформировался спастический тетрапарез, опистотонус). Выявлен анемический синдром — гемоглобин минимально

106 г/л, эритроциты минимально 3,46,10¹²/л, тромбоцитопения (тромбоциты 140,10¹⁰/л). Все это заставило предположить наличие наследственной патологии, а именно лизосомной болезни накопления. По данным энзимодиагностики: выявлено снижение активности фермента бета-глюкоцереброзидазы (0,15 мкМ/л/ч), повышение активности хитотриозидазы (9317 нМ/мл/ч), увеличение концентрации гексаилсфингозина (смесь галактозилсфингозина и гликозилсфингозина), что позволило поставить диагноз: наследственная болезнь накопления из группы липидозов (болезнь Гоше), вероятно нейропатическая форма (тип II). Проведено секвенирование по Сэнгеру: полный анализ гена GBA (NM_001005741.2, болезнь Гоше (OMIM*606463), аутосомно-рецессивный тип наследования). В экзоне 7-го гена выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.721G>A (p.Gly241Arg) в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD как патогенный (CM940807), в 10-м экзоне гена выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1265_1319del (p.Leu422ProfsTer4) в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD как патогенный (CG931298).

Заключение

Данный клинический случай интересен тем, что заболевание дебютировало в неонатальном периоде с лабораторных признаков врожденного гипотиреоза, который, очевидно, был вторичным по отношению к болезни накопления. Нарастание клинической симптоматики болезни Гоше на фоне терапии левотироксином потребовало дифференциальной диагностики с тиреотоксикозом. В доступной нам литературе описания гипотиреоза при типе II болезни Гоше не встретилось.

*Контактное лицо: Туш Елена Валерьевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия
Телефон: +7 (951) 9060884
e-mail: Ltus@mail.ru*

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-88>

Эффективность малоинвазивных методов оценки секреции кортизола у детей различных возрастных групп

Л.В. Тыртова, К.В. Скобелева, А.А. Кравцова,
Л.В. Дитковская, А.С. Оленев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Введение

Исследование свободного кортизола в слюне обладает рядом преимуществ в виде малоинвазив-

ности, простоты исследования, отсутствия поправки на уровень сывороточного белка. По данным литературы коэффициент корреляции между кортизолом крови и слюны колеблется от 0,44 до 0,83, преимущественно выше 0,62, что подтверждает эффективность данной методики.

Цель

Изучить корреляцию уровня кортизола в крови и слюне у детей различных возрастных групп для оценки эффективности малоинвазивного метода исследования гормона.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей: 18 доношенных новорожденных с медианой срока гестации 40 нед, с медианой возраста 9,5 суток, находящихся на искусственном вскармливании, без критических состояний (1-я группа); и 12 подростков с ожирением с медианой возраста 14,75 года (2-я группа). Пациенты обеих групп не получали никаких препаратов. В 1-й группе отбор образцов слюны проводился на 8-е сутки, утром и вечером через 2 часа после кормления. Во 2-й группе — в 7 час и 21 час. Для количественного определения активного свободного кортизола в слюне использовался набор Salivary Cortisol (SLV-4635) DRG International Inc, USA. Статистический анализ проводился с использованием современных методов статистического анализа.

Результаты

В 1-й группе медиана уровня кортизола крови составила 80,80 нмоль/л, слюны — 2,67 нмоль/л. Линейный коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов этой группы 0,791 ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями. Во 2-й группе — медиана уровня кортизола крови составила 483,6 нмоль/л, слюны — 60,135 нмоль/л. Линейный коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов данной группы 0,613 ($p=0,034$). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями.

Заключение

В обеих группах обследуемых между уровнями кортизола в слюне и крови выявлена положительная корреляция, что свидетельствует об эффективности данной методики и возможности использования её как для контроля состояния адrenaловой оси у детей с патологическим течением периода новорожденности для снижения количества инвазивных манипуляций, так и в оценке суточного ритма гормона при диагностике гиперкортицизма, а также в стимуляционных тестах для исключения надпочечниковой недостаточности у детей всех возрастных групп.

Контактное лицо: Тыртова Людмила Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФБГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Педиатрический университет), Санкт-Петербург, Россия.

Телефон: +7 (911) 912-36-15

e-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-89>

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный дефектами *FGFR1* и *CHD7*, выявленный у мальчиков раннего возраста: опыт диагностики и ведения

Е.Б. Фролова¹, Н.А. Макрецкая², А.Н. Тюльпаков²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

Введение

Гипогонадотропный гипогонадизм генетически гетерогенен, дефекты ряда генов, ответственных за его развитие, имеют нерепродуктивные проявления. Так, для мутаций в гене *FGFR1* характерно формирование пороков по средней линии, а для дефектов *CHD7* — от CHARGE-ассоциации до изолированной смешанной тугоухости.

Материалы и методы

Молекулярно-генетический анализ проводился методом таргетного секвенирования следующего поколения (NGS).

Результаты

Обследованы 2 мальчика раннего возраста с жалобами на двусторонний крипторхизм, микропенис. Пациент 1: 1 год 2 мес. В фенотипе порок развития твердого неба и верхней губы. Указаний на гипопитуитаризм нет (SDS роста $-0,7$, SDS ИМТ $+0,7$, гипогликемия не фиксировалась, психомоторно развит по возрасту). Наружные гениталии: гипоплазированная мошонка, микропенис (длина кавернозных тел 2,5 см), двусторонний крипторхизм, по данным УЗИ: правый тестикул 0,06 мл в нижней трети пахового канала, левый — 0,05 мл, у внутреннего пахового кольца, при исследовании мигрирует в брюшную полость. Заподозрен диагноз изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (иГГ), что в сочетании с пороком по средней линии может указывать на дефект гена *FGFR1*. По результатам молекулярно-генетического исследования в гене *FGFR1* выявлен патогенный вариант с.G2059A: p.G687R в гетерозиготном состоянии



Пациент 2: 2 года 8 мес. По данным МРТ выявлен порок развития правой височной кости. Ребенок наблюдается с правосторонней смешанной тугоухостью 3 ст., парезом лицевого нерва справа. В 6 мес: ЛГ 0,1 Ед/л, ФСГ 0,1 Ед/л, тестостерон менее 0,2 нмоль/л. В возрасте 11 и 14 мес проведена орхидопексия, отмечен рецидив в возрасте 18 мес. Наружные гениталии: гипоплазия мошонки, микропенис (длина кавернозных тел 2,5 см), Двусторонний крипторхизм. УЗИ: оба тестикула на уровне наружного пахового кольца правый 0,06 мл, левый — 0,05 мл. Полученные данные указывают на наличие иГГ. Фенотипическая картина позволила предположить наличие дефекта в генах *CHD7* или *SOX10*. В ходе исследования выявлен ранее не описанный, вероятно патогенный вариант с.6365T>C: p.L2122S в гене *CHD7* в гетерозиготном состоянии.

Пациенты получили курс хорионического гонадотропина и фоллитропина альфа. После 3 мес терапии отмечается нарастание объема тестикул до нормы (V более 0,35 мл по УЗИ), спонтанное их низведение в мошонку, удовлетворительная андрогенизация НПО (длина кавернозных тел 4 см и 6,5 см соответственно). Через 2 года после завершения терапии у пациента 1 тестикулы пальпаторно в мошонке.

Заключение

У мальчиков раннего возраста можно выявить клинические симптомы, с высокой вероятностью указывающие на иГГ. По нерепродуктивным проявлениям можно заподозрить молекулярно-генетический вариант, однако только исследование методом NGS позволяет быстро подтвердить диагноз. При иГГ у мальчиков терапия ХГЧ/рФСГ может позволить избежать оперативной орхидопексии даже при высокой паховой форме крипторхизма и позднем начале терапии.

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-90>

Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие, обусловленное мутациями в гене *MKRN3*

Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

В этиологической структуре моногенных форм гонадотропинзависимого преждевременного полового созревания (ППР) преобладают патогенные варианты в гене *MKRN3* — регуляторе секреции гонадолиберина, составляя до 46 % среди семейных вариантов и до 5 % — среди

спорадических. Согласно международным данным, распространенность мутаций в *MKRN3* среди пациентов с идиопатическим ППР составляет около 9%. Отличительной особенностью гена является импринтинговый характер наследования: заболевание развивается только в тех случаях, когда дефект унаследован по отцовской линии.

Материалы и методы

Обследовано 30 пациентов с семейными случаями раннего или преждевременного полового развития. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая полноэкзомное секвенирование методом NGS.

Результаты

По результатам полноэкзомного секвенирования в 33,3% случаев (10 пациентов) идентифицированы нуклеотидные варианты в *MKRN3*. В 50% случаев имел место отягощенный анамнез по отцовской линии, в остальных случаях ППР диагностировано у сибсов. Медиана возраста манифестации заболевания составила 6 лет [5,0; 6,9], что согласуется с зарубежными данными. Во всех случаях центральный генез ППР установлен на основании клинической картины, ускорения костного возраста и повышения базального и стимулированного уровней ЛГ. На момент обследования 50% девочек имели II стадию полового развития по шкале Таннер, 50% девочек — III стадию. У всех пациентов отмечалось ускорение темпов роста и костного созревания: медиана SDS роста составила +2,3 [1,9; 2,7], медиана SDS скорости роста составила +2,1 [2,0; 3,0], медиана опережения костного возраста — 3 года [1,9; 3,5]. Во всех случаях базальный уровень ЛГ превышал допубертатные значения: медиана ЛГ — 1,5 Ед/л [0,9; 3,9]. Гонадотропинзависимый генез ППР подтвержден результатами стимуляционной пробы с бусерелином: медиана максимального уровня ЛГ составила 35,7 Ед/л [24,4; 44,1].

Заключение

Полученные результаты подтверждают высокую частоту патогенных вариантов в *MKRN3* в структуре наследственных форм гонадотропинзависимого ППР.

Контактное лицо: Хабибуллина Дина Альбертовна, врач — детский эндокринолог, аспирант Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
e-mail: dina.khabi@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-91>

Терапия центрального преждевременного полового развития пролонгированными аналогами гонадотропин-рилизинг гормона длительного действия у девочек

Д.А. Хабибуллина, Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Вопрос о назначении препаратов трипторелина пациентам с центральным преждевременным половым развитием (цППР), дебютировавшим в возрасте 6–8 лет является дискуссионным относительно улучшения показателей конечного роста. Трипторелин в концентрации 11,25 мг с кратностью введения 1 раз в 90 дней подавляет секрецию гонадотропинов в максимально короткие сроки, предотвращая прогрессию костного возраста (КВ) и вторичных половых признаков, повышая вероятность достижения целевых показателей роста и улучшая социальную адаптацию пациентов.

Материалы и методы

Проведена оценка темпов роста и костного возраста у 11 пациенток 6–8 лет с цППР на фоне терапии трипторелином в дозе 11,25 мг/90 дней через 6 и 12 месяцев лечения.

Результаты

Медиана (Ме) возраста на момент начала терапии составила 7,2 года [7;7,8]. Через 6 мес. терапии зарегистрировано достоверное (на основании повторной пробы с ГнРГ) подавление уровня гонадотропинов, стойкое отсутствие прогрессии вторичных половых признаков. Медиана скорости роста через 6 месяцев терапии составила 7,55 см [6,1; 9,9], при сохраняющейся прогрессии костного возраста: Ме КВ до лечения 8,9 лет [8,6; 10,2] и 10,2 года [9,1; 10,8] через 6 мес. терапии. В последующие 6 мес. отмечено снижение скорости роста до средних по возрасту (Ме 5,5 см [4,3; 6,4]) при полной стагнации КВ (Ме 10,3 года [10,2; 10,8]). Расчетный конечный прогнозируемый рост (Tanner Whitehouse) через 12 мес. терапии составил 167,7 см [162,9; 168,7] и был сопоставим с показателями конечного прогнозируемого роста до начала лечения 165,7 см [164,4; 168,5].

Заключение

Терапия трипторелином 11,25 мг/90 дней позволяет достичь полного торможения темпов костного созревания, способствуя улучшению показателей конечного роста и наиболее полной социальной адаптации пациентов.

Контактное лицо: Хабибуллина Дина Альбертовна, врач — детский эндокринолог, аспирант Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
e-mail: dina.khabi@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-92>

Генетические аспекты артериальной гипертензии у детей с ожирением

Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, А.В. Почивалов, О.Г. Шаршова, А.И. Артющенко

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Введение

Артериальная гипертензия часто сопутствует ожирению в детском возрасте. Выявление генетических маркеров, ассоциированных с артериальной гипертензией, необходимо для оценки риска развития гипертонии и своевременного начала терапии.

Материалы и методы

Методом полимеразной цепной реакции проведено исследование ряда генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии у пациентов в возрасте от 9 до 17 лет с артериальной гипертензией и ожирением, находившихся в кардиологическом отделении ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Результаты

В исследование включено 80 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, из которых 55 человек (68,75%) составили мальчики. Наследственный анамнез был отягощен у 24 детей (30%). Все пациенты имели генетические маркеры артериальной гипертензии. Больше половины обследованных (61,75%) имели гетерозиготный вариант гена ангиотензиногена AGT: 704 T>C, ассоциированный с повышенным уровнем ангиотензина, гомозиготами были 26,25% детей, не имели патологического аллеля 1,25%. AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, кодирующие рецепторы к ангиотензину и активирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, встречались в гетерозиготном варианте у 37,5 и 20% детей соответственно, в гомозиготном — у 11,25% и 33,75%. Аллель гена альдостерон-синтазы CYP11B2 (C (-344)T), влияющего на базальную секрецию альдостерона, в гомозиготном варианте был выявлен у 16,25% пациентов, в гетерозиготном — у 50%. GNB: 825 C>T кодирует гуанин-связывающий протеин, участвующий в регуляции сосудистого тонуса, определялся у 57,75% пациентов в гетерозиготном варианте, у 8,75% — в гомозиготном. Полиморфизмы гена эндотелиальной синтазы азота 3-го типа NOS3: -786 T>C и NOS3: 894 G>T



связывают со снижением синтеза оксида азота в эндотелии, что приводит к его дисфункции. Гомозиготный генотип выявлен у 18,75 и 5% пациентов соответственно, гетерозиготный у 53,75 и 36,35%. Реже выявлялся полиморфизм гена альфа-аддуцина ADD1: 1378 G>T, участвующего в транспорте ионов натрия в клетках почечных канальцев (36,25% детей), а также AGT: 521 C>T (31,25%).

Заключение

У всех пациентов с артериальной гипертензией выявлены патологические генетические маркеры. Чаще встречались аллели AGT: 704 T>C, CYP11B2 (C (-344)T), GNB: 825 C>T, NOS3: -786 T>C. Исследование панели генов может быть использовано для подбора персонализированной патогенетической терапии у детей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, генетика, дети

Контактное лицо: Чубаров Тимофей Валерьевич, к.м.н., главный врач Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия.

Телефон: +7 (910) 248-77-38

e-mail: chubarov25@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-93>

Клинический случай сочетанного дефицита CYP21A2 и 11-бета-гидроксистероид- дегидрогеназы первого типа

И.С. Чугунов, А.А. Орфеева, Ф.С. Чалбаш

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Дефицит 21-гидроксилазы — одно из самых частых врожденных ферментативных нарушений стероидогенеза. Выделяют неклассическую и классические (вирильная и сольтерьяющая) формы. Частота встречаемости неклассической формы составляет 0,1–0,2%. До настоящего времени нет единого мнения о необходимости заместительной терапии глюкокортикоидами при данной форме ВДКН. Терапию назначают пациентам, у которых имеется преждевременное пубархе и прогрессия костного возраста, что ухудшает ростовой прогноз. В настоящее время не определены предикторы, почему при значительной остаточной

активности фермента у ряда пациентов происходит преждевременное адренархе и ускорение костного возраста.

Описание клинического случая

Пациентка с неклассической формой ВДКН — дефицит 21-гидроксилазы, в возрасте 7 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на появление запаха пота и акне, «сальность волос». Диагноз был установлен на основании повышения 17-ОНП (12,96 нг/мл), ускорения костного возраста, клиники пубархе, подтвержден молекулярно-генетически, выявлена компаундная гетерозиготная мутация V281L/I2spl гена CYP21 A2. Иницирована терапия препаратами глюкокортикоидов, однако на фоне значительных доз гидрокортизона (14–18 мг/м²/сут) отмечались признаки гиперандрогении (акне на лице, избыточный рост волос) сохранялись высокие показатели 17-ОНП (30–150 нмоль/л, тестостерон 1,5–3,5 нмоль/л) и тестостерона в течение двух лет на фоне регулярного приема препарата. Пациентке было проведено экзомное секвенирование, по результатам которого в гене H6PD, обнаружена компаундная нуклеотидная замена chr1: 9264235GCTTTGGAGTTCCACCTGGCA>G/chr1: 9245522GGAGGA>G, приводящая к развитию синдрома дефицита 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа. Данный синдром клинически проявляется сходно с неклассической формой ВДКН, а определение биохимических маркеров данного заболевания (соотношение кортизон/кортизол) недоступно в рутинной практике. Кроме того, в связи с особенностями метаболизма кортизола при данном заболевании компенсировать ребенка (подавить секрецию АКТГ) на фоне приема гидрокортизона сложно, так как нарушается обратная конверсия кортизона в кортизол. Пациентка была переведена на терапию дексаметазоном, в эквивалентной дозе по гидрокортизону — 0,5 мг/сут (13,42 мг/м²/сут) на фоне чего достигнута компенсация заболевания (17-ОНП 1,0–3,5 нмоль/л, тестостерон 0,6 нмоль/л), отмечалась прогрессия полового развития, уменьшились акне, появился менструальный цикл.

Заключение

Одним из возможных факторов значимой гиперандрогении неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы может являться сопутствующие нарушения метаболизма стероидов и андрогенов. При нетипичном течении неклассической формы ВДКН с ранним проявлением адренархе и прогрессией костного возраста целесообразно исследование этих генов.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, неклассическая форма, дефицит 21-гидроксилазы, ген CYP21A2, ген H6PD, 11-бета-ГСД-1

Контакты: Чугунов Игорь Сергеевич

Тел. +7 (903) 625 8124

e-mail chugunov@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-94>

Синдром Свайера

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, И.В. Осипова¹

¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Введение

Портрет пациента с синдромом Свайера — кариотип 46XY при женском фенотипе и персистенции мюллеровых протоков, дизгенезия гонад, которые имеют высокий риск малигнизации с развитием гонадобластомы и дизгерминомы.

Материалы и методы

Анализ клинического случая для иллюстрации трудности диагностики и тяжести течения заболевания.

Результаты

Девочка 14 лет 11 месяцев обратилась с жалобами на прекращение менструаций, увеличение размеров живота. Антропометрические данные: SDS роста 0,02, ИМТ 18,67 кг/кв.м. SDS (ИМТ): -0,64; пропорции феминные, половое развитие IV–V по шкале Таннера, менструации с 14 лет (двукратно), длительностью 5 дней. Ультразвуковое исследование обнаружило, а компьютерная томография подтвердила наличие больших размеров образования малого таза (210×110×190 мм), множественных патологических очагов в печени и легких (метастазы). Изменения сопровождалась повышением уровня ХГЧ до 160000 нг/мл. Проведена лапаротомия, биопсия опухоли (иссечение ткани размером 0,7×0,7 см), цитологическое заключение стало основанием для верификации диагноза: злокачественная герминогенно-клеточная опухоль малого таза (хориокарцинома), IV стадия по FIGO, метастатическое поражение печени, легких. Проведено 3 курса неоадьювантной полихимиотерапии с частичным ответом в виде уменьшения размеров первичной опухоли, метастазов, снижением уровня ХГЧ до 43,86 нг/мл. Продолжающееся обследование выявило признаки гипергонадотропного гипогонадизма (ФСГ 109,3 мМЕд/мл, ЛГ 52,73 мМЕд/мл), проведен кариологический анализ — кариотип 46XY, при исследовании методом FISH в 100% ядер определяется один сигнал от X-, один сигнал от Y-хромосом. С учетом новых данных осуществлен пересмотр операционного материала (билатеральная гонадобластома с участками дизгерминомы правой гонады), выполнено хирургическое удаление патологического образования с надвлагалищной ампутацией матки и ее придатков, резекцией правого мочеточника с его реимплантацией в левый мочеточник, резекции большого сальника. В процессе дальнейшего динамического

наблюдения отмечен продолженный рост уровня бета-ХГЧ (152 нг/мл), по данным МРТ выявлено образование в 4-м желудочке, расцененное как рецидив опухоли. Проведен курс противорецидивной химиотерапии, сеанс мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Запланирована оценка эффективности выбранной тактики лечения.

Заключение

Данный случай демонстрирует негативные последствия поздней диагностики нарушения формирования пола.

Контактное лицо: Шайдуллина Мария Рустемовна, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань, Россия

Заведующая отделением, врач — детский эндокринолог отделения эндокринологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, Казань, Россия

Телефон: +7 (960) 045-67-79

e-mail: zizi97@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-95>

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит: описание клинического случая

А.В. Шайтарова¹, Е.Б. Храмова¹, А.А. Никифоренко²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

² Медико-генетическая консультация ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень

Введение

Гипофосфатемический рахит (ГФР) относится к гетерогенной группе генетических заболеваний, связанных с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющихся фосфатурией, гипофосфатемией и рахитическими деформациями скелета. Частота X-сцепленного доминантного ГФР составляет 3,9:100 000 новорожденных. Верификация формы ГФР проводится по результатам молекулярно-генетического исследования. Раннее выявление и начало патогенетической терапии определяют прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

Материалы и методы

Пациентка 1 г. 11 мес. При обращении к врачу — детскому эндокринологу жалобы на низкорослость, изменение походки. Пациентке проведено обследование: биохимический и гормональный анализ крови с расчетом индекса тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP, %) и максимума TRP к скорости клубочковой фильтрации (TmP/GFR, ммоль/л), оценка суточной экскреции фосфора и кальция с мочой, соотношение кальция/креатинина в моче, рентгенография нижних конечностей с определением RSS (Rickets Severity Scale), массовое



параллельное секвенирование (МПС, NGS), панель «Рахитоподобные заболевания» (22 гена).

Результаты

По результатам обследования установлено: задержка роста (SDS роста $-2,47SD$), рахитические деформации скелета (рахитические «браслетки» и «четки», О-образная деформация ног), гипофосфатемия (фосфор до $0,64$ ммоль/л), повышение ЩФ до 1188 Ед/л, гиперфосфатурия ($TRP=67\%$), выраженные рахитические изменения метафизов по данным рентгенографии ($RSS=8$ баллов). По совокупности клинических и лабораторных признаков установлен диагноз «Гипофосфатемический рахит», пациентка была направлена на госпитализацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с целью верификации формы заболевания и определения тактики терапевтического вмешательства. По результатам молекулярно-генетического анализа обнаружена гетерозиготная мутация с.1996C>T (p.Gln666Ter) в гене PHEX. Решением консилиума пациентке была рекомендована терапия препаратом моноклональных антител к фактору роста фибробластов-23.

Заключение

Комплексная оценка показателей парциальных функций почек, фосфорно-кальциевого обмена в крови и моче у пациента с фенотипом рахитоподобного заболевания имеют большое значение для своевременного установления правильного диагноза.

Контактное лицо: Шайтарова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Институт материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень, Россия.

Телефон: +7 (904) 499-39-02

e-mail: annashaytarova@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-96>

Клинический случай высокорослости у пациента с дисплазией соединительной ткани

К.М. Шемловская, А.А. Кузнецова, О.И. Гуменюк,
Ю.В. Черненко

¹ФГАОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Введение

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) проявляются поражением различных органов и систем, в том числе эндокринной.

Материалы и методы

Проведен анализ истории болезни и обследование пациента, 14 лет и его матери. Выполнено полное секвенирование генома в медико-генетической

лаборатории «Эвоген» при поддержке благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

Результаты

Пациент А., 14 лет. Родился от 1-й беременности, преждевременных родов с внутриутробной гипоксией. Наблюдается у эндокринолога с диагнозом: конституциональная высокорослость, невролога и психиатра с диагнозом: задержка психоречевого развития, аутизм; генетика — ННСТ, синдром Элерса — Данло; ортопеда — комбинированный грудно-допоясничный сколиоз 2 ст., юношеский грудной кифоз 1 ст.; кардиолога — пролапс митрального и трикуспидального 1 ст.; предсердно-желудочковая блокада 2 ст.; офтальмолога — миопия средней степени. Наследственность: у матери синдром Элерса — Данло, у бабушки по материнской линии — недифференцированное наследственное нарушение соединительной ткани. При осмотре обращает на себя внимание высокий рост и множественные сигмы дизэмбриогенеза. Рост 185 см ($SDS +2,5$), вес 60 кг, ИМТ $17,5$ кг/м²; размах рук 190 см. Фенотип: густые, широкие брови, широкий нос, длинные руки, гипертелоризм сосков, арахнодактилия, сандалевидная щель, тризубец стопы, гипермобильность суставов, подвижность, гиперрастяжимость кожи, кифосколиоз, плоскостопие. У пробанда выявлена гетерозиготная мутация гена MYH3, ассоциированная с аутосомно-доминантным дистальным артрогрипозом, тип 2А (OMIM: 193700), тип 2В3 (OMIM: 618436) и синдромом контрактур, птеригия и спондилокарпотарзальных сращений, тип 1А (OMIM: 178110). Также у пробанда и его матери выявлена гетерозиготная мутация гена ELN, описанная у пациентов с аутосомно-доминантным синдромом вялой кожи (OMIM: 123700) и надклапанным стенозом аорты (OMIM: 185500). Гетерозиготные мутации в гене ELN, в том числе типа миссенс, описаны у пациентов с синдромом Уильямса — Бойрена. Мутация типа миссенс описана как возможная причина заболевания синдромом Марфана.

Заключение

В данном клиническом случае у мальчика и его матери, бабушки по материнской линии имели место проявления ННСТ, сочетающиеся у пробанда с высокорослостью, задержкой психоречевого развития и аутизмом. Описание клинических случаев дополняет имеющиеся сведения о редких генетических синдромах.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, высокорослость, ген MYH3, ген ELN, синдром Марфана

Контактное лицо: Гуменюк Ольга Игоревна, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГАОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

Телефон: +7 (917) 204-19-55

e-mail: saroshum@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-97>

Случай кортикотропиномы у ребенка вследствие соматической мутации в гене *USP8*

Э.А. Янар, М.А. Карева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение

Кортикотропиномы могут встречаться в составе наследственных синдромов множественных неоплазий, но в подавляющем большинстве случаев являются спорадическими. В настоящее время ведется активный поиск соматических мутаций в генах, участвующих в регуляции гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси (ГГНО) и клеточного цикла, нарушения в которых могут приводить к образованию кортикотропиномы. Наибольший интерес вызывают соматические мутации в гене *USP8* (убиквитин-специфическая протеаза 8). *USP8* играют роль в предотвращении процесса деградации белков. Из этих ферментов в кортикотрофах особую роль играет *USP8*, так как она регулирует внутриклеточное содержание рецепторов эпидермального ростового фактора и при их стойкой активации приводит к клеточной пролиферации кортикотрофов с гиперсекрецией АКТГ. Частота встречаемости активирующих соматических мутаций в гене *USP8* среди пациентов с кортикотропиномами варьирует от 20 до 60% случаев и ассоциированы с формированием микроаденомы с высокой секрецией АКТГ и повышенным риском рецидивов заболевания.

Описание клинического случая

С 9 лет пациент наблюдался по поводу артериальной гипертензии на фоне прогрессирующей прибавки массы тела. Впервые эндокринологом ребенок обследован в 16 лет, когда зафиксированы ожирение (SDS ИМТ +3,2) с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу и множественными багровыми стриями. На момент осмотра задержка роста не отмечена (SDS роста -1,25), однако темпы роста не представлены. По результатам обследования был подтвержден эндогенный гиперкортицизм. По данным МРТ — интраселлярная макроаденома гипофиза, размерами 7,3×13,5×9 мм, что в совокупности с результатами большой дексаметазоновой пробы, позволили установить диагноз болезни Иценко — Кушинга (БИК). Пациенту проведена эндоназальная транссфеноидальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде зафиксировано развитие транзиторного вторичного гипокортицизма, признаков развития других компонентов гипопитуитаризма отмечено не было. При динамическом

обследовании в течение 2 лет после достижения ремиссии заболевания данных за рецидив не получено.

При первичном обследовании пациенту проводился поиск герминальных мутаций методом NGS с использованием панели, включавшей гены *AIP, CASR, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, DICER1, GNAS, CDC73, MEN1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTTG2, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, MET*, по результатам которой патогенных мутаций выявлено не было. В дальнейшем ребенку проводилось полноэкзомное секвенирование ДНК, выделенной из ткани опухоли и образцов периферической крови в качестве парной нормальной ткани, по результатам которого в гене *USP8* в 14-м экзоне обнаружен вариант с.2155_2157del, p.Ser719del, ранее описанный, патогенный. В периферической крови патогенных вариантов в гене *USP8* выявлено не было. Таким образом, данная мутация имеет соматический характер.

Вывод

В большинстве случаев БИК — спорадическое заболевание, обусловленное соматическими мутациями, нарушающими механизмы регуляции ГГНО и работы клеточного цикла кортикотрофов. Дальнейшие исследования молекулярных основ формирования кортикотропиномы и анализ течения заболевания может значимо повлиять на тактику ведения и наблюдения пациентов, а также открыть новые возможности таргетной терапии.

Ключевые слова: болезнь Иценко — Кушинга; АКТГ-зависимый гиперкортицизм; кортикотропинома; аденома гипофиза; соматические мутации; ген *USP8*

Контактное лицо: Янар Эда Альперовна, научный сотрудник отделения наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста НИИ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия
Телефон: 8 (903) 240-85-61
e-mail: edayanar@mail.ru

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Сборник тезисов конференции
по орфанным и детским эндокринным заболеваниям
«Молекулярно-генетические исследования
в практике детского эндокринолога»

Верстка *С.И. Чорненький*
Корректурa *Л.А. Зелексон*

ООО «НЭИКОН ИСП».
Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 11,75. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «Издательство «Триада»
Россия, 170034, Тверь, пр-т Чайковского, 9, оф. 514

