

IV Конференция по орфанным и детским
эндокринным заболеваниям

Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы

26-27 марта 2024

СБОРНИК ТЕЗИСОВ



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)»»

IV Конференция по орфанным
и детским эндокринным заболеваниям

**«Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы»**

26-27 марта 2024 года

Сборник тезисов IV Конференция по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы» 26-27 марта 2024 года, онлайн формат.

В сборнике представлены тезисы научных материалов, представленных авторами и отобранных научно-организационным комитетом для рассмотрения в рамках IV Конференция по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы» 26-27 марта 2024 года. Научные материалы структурированы в алфавитном порядке.

Сборник рекомендован детским и взрослым эндокринологом, 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)»»

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2024

A collection of abstracts from the IV Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases “Endocrine orphanetics: achievements and prospects” 26-27 March 2024, conducted online.

The collection contains abstracts of scientific materials presented by the authors and selected by the scientific organizing committee for consideration at the IV Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases “Endocrine orphanetics: achievements and prospects” 26-27 March 2024. 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, 2024**

СОДЕРЖАНИЕ

<u>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА MODY12 У ПОДРОСТКА</u>	13
Абуд Д., Сечко Е.А., Лаптев Д.Н.	
<u>ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ КАРНИ-КОМПЛЕКСА</u>	13
Абуд Д., Солодовников Е.Н., Калинин Н.Ю.	
<u>СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА THRA - ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ</u>	14
Абуд Д., Тюльпаков М.А., Нагаева Е.В.	
<u>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДИ ДЖОРДЖИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА</u>	15
Алимова И.Л., Горбатюк И.Б., Кузьмина Т.А., Каландия М.Р.	
<u>ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ GSK</u>	16
Андреева М.А., Болмасова А.В., Янар Э.А., Михалина С.Д., Колодкина А.А.	
<u>КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ГИПОПИТУИТАРИЗМА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА</u>	16
Андреева М.А., Ширяева Т.Ю.	
<u>МУТАЦИИ В ГЕНЕ MRAP, КАК ПРИЧИНА СЕМЕЙНОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ДЕФИЦИТА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ</u>	17
Аракелян Р.И., Атанесян Р.А., Джилешхова А.А., Углова Т.А., Санеева Г.А., Францева А.П., Андреева Е.И., Унанова И.А., Межникова Т.Ю., Данникова Ю.А.	
<u>АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ КАРЦИНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ RET И CYP24A1: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</u>	18
Асанова А.А., Ким Е.И., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г.	
<u>БЕССИМПТОМНАЯ ГИПОФОСФАТАЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</u>	19
Асанова А.А., Драчук Е.С. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.	
<u>СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ</u>	20
Атавина-Ермакова Е.П., Копытина Д.А., Окороков П.Л., Панченко Е.Г., Васюкова О.В.	
<u>НИЗКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА – ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ</u>	20
Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Санеева Г.А., Андреева Е.И., Межникова Т.Ю., Дьордьяй Е.А., Аракелян Р.И.	
<u>ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ПРИЧИНА НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ</u>	21
Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Санеева Г.А., Андреева Е.И., Межникова Т.Ю., Аракелян Р.И., Алавердян Л.С., Славицкая Е.С., Красильникова Е.Е., Апресян С.Г.	
<u>ПАЦИЕНТ С ИНТРАТИРЕОИДНО РАСПОЛОЖЕННОЙ КАРЦИНОМОЙ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</u>	22
Багирова Х.В., Салимханов Р.Х.	
<u>ФОСФОПЕНИЧЕСКАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТЕНОФОВИРА</u>	23
Багирова Х.В., Хандаева П.М.	

НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ <i>CLCN5</i>	23
Бенина А.Р., Колодкина А.А., Зубкова Н.А., Варичкина М.А., Безлепкина О.Б.	
ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА <i>SASNA1C</i>. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	24
Болмасова А.В., Оленицкая С.А., Янар Э.А., Михалина С.Д., Колодкина А.А.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИО-ФАСЦИО-КУТАННОГО СИНДРОМА	25
Бондаренко С.П., Калинин Н.Ю.	
МАКРОПРОЛАКТИНОМА У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА	25
Бондаренко С.П., Нагаева Е.В.	
НЕДОСТАТКИ «КЛАССИЧЕСКОГО» АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА	26
Бондаренко С.П., Тюльпаков М.А., Нагаева Е.В.	
ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ...	27
Бочарникова Н.Н., Трахтенберг О.А.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ И ЛИПОАТРОФИЧЕСКОГО ДИАБЕТА У ДЕВОЧКИ - ПОДРОСТКА	28
Будылина М.В., Егорова И.Е., Максимова Т.Ю.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФРУКТОЗО-1,6-БИФОСФОТАЗЫ	28
Будылина М. В., Егорова И.Е., Максимова Т.Ю.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕ ЛЯ ШАПЕЛЯ	29
Варламова Т.В., Маркова С.А., Варламова Д.Д.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ X-СЦЕПЛЕННОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА	30
Варламова Т.В., Ильина Е.Д.	
АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	30
Веселова Е.П., Малявская С.И., Коробицына Г.В.	
SRU-ПОЗИТИВНЫЕ И SRU-НЕГАТИВНЫЕ СЛУЧАИ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА	31
Ветчинкина Е.А., Подшивалова Е.С., Забудская К.Г.	
РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ В ВЕРИФИКАЦИИ ТИПА СД У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	32
Власенко Н.Ю., Юдицкая Т.А., Павлинова Е.Б., Юнгман Н.В., Каргаполова К.И., Кузнецова П.В.	
АТИПИЧНАЯ ФОРМА СИНДРОМА СИЛЬВЕРА-РАССЕЛА, АССОЦИИРОВАННАЯ С НОВОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ <i>HMG2</i>	32
Волеводз Н.Н., Зюзикова З.С., Писарева Е.А., Шестерикова В.В., Кокорева К.Д., Забудская К.Г.	
РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА КОФФИНАСИРИСА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА	33
Волеводз Н.Н., Зюзикова З.С., Кокорева К.Д., Писарева Е.А., Шестерикова В.В.	
КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА НУНАН	34
Волеводз Н.Н. , Зюзикова З.С., Писарева Е.А., Шестерикова В.В.	

ГЛИКОГЕНОЗ 1В КАК ПРИЧИНА ТЯЖЕЛОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННОГО	34
Гаврикова О.О., Янар Э.А., Болмасова А.В., Колодкина А.А.	
ЗАДЕРЖКА РОСТА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ ГЕНА IL2RG	35
Галда О.Г., Созаева Л.С., Чугунов И.С.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МАККЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА	36
Галда О.Г., Созаева Л.С., Маказан Н.В., Карева М.А., Орлова Е.М., Чугунов И.С., Петеркова В.А.	
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ У ПАЦИЕНТА ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АТИПИЧНЫМ ВАРИАНТОМ СИНДРОМА ШМИДТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	37
Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н., Югай А.М.	
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С Х-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЕЙ: ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	37
Горяева И.В., Рыбкина И.Г., Кулакова Е.Г.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ НЕТЕРТОНА	38
Гудис А.Д., Тихонович Ю.В., Иванникова Т.Е.	
СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ НЕТЕРТОНА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	40
Гудис А.Д., Тихонович Ю.В., Амбарчян Э.Т., Иванникова Т.Е.	
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА Ia ТИПА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	41
Дитковская Л.В., Марьина О.И.	
СИНДРОМ ДОНАХЬЮ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	42
Дитковская Л.В., Марьина О.И.	
СИНДРОМ ФЕЛАН-МАКДЕРМИД. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	42
Дитковская Л.В., Марьина О.И.	
ОШИБКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО ИЛИ ФЛЕШ-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ (НМГ ИЛИ ФМГ) И ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ, С НИХ ПОЛУЧЕННЫХ	43
Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ KCNJ11: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ	44
Еремина И.А., Бессонова А.В., Лаптев Д.Н.	
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ DIDMOAD-СИНДРОМА У СИБСОВ С ИДЕНТИЧНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ВОЛЬФРАМИНА	45
Еремина И.А., Яхина И.И., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Петров В.М.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНОЙ ДИСПЛАЗИИ ТИПА КИМБЕРЛИ, ВЫЗВАННЫЙ НОВЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ ACAN	46
Забудская К.Г., Волеводз Н.Н.	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЛОУ	47
Зайчук Д.А., Еникеева С.Р., Чугунов И.С.	
СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА У ПОДРОСТКА СО СТЕРТОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ	48
Зарецкая А.А., Нараева Е.В.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА, АССОЦИИРОВАННОГО С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ АВВС8 И КСНУ11	48
Зорина С.А., Суетина И.Г., Юрлова А.Ф.	
НОВЫЙ СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ЮНОШЕЙ	49
Иоффе И.Ю., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Нагорная И.И., Кожевникова А.В.	
СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ РАБСОНА-МЕНДЕНХОЛЛА	50
Иоффе И.Ю., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Носкова Е.Д., Забинский В.Д., Кожевникова А.В., Цораева Ф.З.	
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТИРЕОИДЕКТОМИЯ ПРИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2 А	51
Каткова А.А., Чугунов И.С., Колодкина А.А., Болмасова А.В., Михалина С.Д.	
ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА БЕКВИТА-ВИДЕМАНА У НОВОРОЖДЕННОГО	52
Новопольцева Е.Г., Квасова М.А., Савоськина Д.А., Родина Н.В., Шумская Е.Ю., Криволапова В.В.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОТРОПНОМУ ГОРМОНУ	53
Колбасина Е.В., Квасова М.А., Шевченко А.А., Солянинова Ю.П., Маринина А.О.	
ГИПОФОСФАТАЗИЯ: СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ	53
Кисельникова О.В., Белова К.Ю., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В.	
ОПЫТ МОСКОВСКОГО РЕГИОНАЛЬНОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АХОНДРОПАЗИЕЙ ПРЕПАРАТОМ ВОСОРИТИД. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ГОДА ТЕРАПИИ	54
Князева Т.Т., Рыбкина И.Г.	
СОДЕРЖАНИЕ 1,25-ДИГИДРОКСИВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	54
Князева Т.Т., Лаптев Д.Н., Иоутси В.А., Безлепкина О.Б.	
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И ТРОМБОЗОМ В АНАМНЕЗЕ	55
Ковалева Ю.В.	
СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ГЛЮКОРТИКОИДОВ У ДЕВОЧКИ	56
Козаренко В.Г.	
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА АЛЬСТРЕМА	57
Копытина Д.А., Васюкова О.В., Каверина В.Г., Жарова О.П., Басаргина Е.Н.	
СИНДРОМ DIDMOAD. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	58
Кострова И.Б., Алиомарова П.М., Гончарова Н.А., Солтаханова А.Э., Солтаханов Э.М.	

ГИПОТИРЕОЗ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ДАУНА, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	58
Кошлакова О.Т., Малявская С.И.	
СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО X-СЦЕПЛЕННОГО ДОМИНАНТНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА	59
Крошина Л.Ю., Косинова Е.И.	
ТЕТРАСОМИЯ ПОЛОВОЙ X-ХРОМОСОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С ВЫСОКОРОСЛОСТЬЮ	60
Кулакова Е.Г., Дагбы Ч.В., Рыбкина И.Г.	
ПЕРВОЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОПИСАНИЕ ТРЕХ НЕРОДСТВЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГЕРОИДНЫМ СИНДРОМОМ КОККЕЙНА	61
Кунгурцева А.Л., Попович А.В., Тихонович Ю.В., Иванникова Т.Е., Витебская А.В.	
5 СЛУЧАЕВ СИНДРОМА АЛЬСТРЕМА	62
Кураева Т.Л., Федоринин А.А., Колтакова М.П., Титович Е.В.	
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ DIDMOAD-СИНДРОМА В НАШЕ ВРЕМЯ	64
Кураева Т.Л., Емельянов А.О.	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ (ПСМ) ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (НСД) С DEND-СИНДРОМОМ И МУТАЦИЯХ В ГЕНЕ KSNJ11 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ИХ НАЗНАЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ НСД	65
Кураева Т.Л., Гунбина И.В., Емельянов А.О., Яхина И.И., Северина А.С., Светлова Г.Н., Лаптев Д.Н.	
СЛУЧАЙ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ДЕВУШКИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ POLR3B	66
Малиевская Р.И., Малиевский О.А.	
РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА	67
Михайлова Е.Г., Скворцова О.В., Сониная А.С., Безрукова А.М., Шевкуленко И.Г., Калабина Е.В.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА У ДЕВОЧКИ 6 ЛЕТ С ГОНАДОТРОПИН-НЕЗАВИСИМЫМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ СОЗРЕВАНИЕМ	67
Михалина С.Д., Забудская К.Г., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПРОТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ AVCS8	68
Михалина С.Д., Забудская К.Г., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Янар Э.А., Болмасова А.В.	
ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	69
Морозова Л.Д., Зеленская Е.В.	
ФЕРРИТИН – МАРКЕР САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	70
Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Саприна Т.В.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТКИ СО СКОЛИОЗОМ	71
Мыздрикова А.А., Витебская А.В.	
СИНДРОМ CHARGE У ПАЦИЕНТКИ С ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	71
Нагорная И.И., Серебрякова Е.А., Лобенская А.Ю., Осинковская Н.С., Иоффе И.Ю., Скородок Ю.Л., Туркунова М.Е., Gladkova H.A., Полянская М.А., Досовицкая Е.Р., Башнина Е.Б.	

СЕМЕЙНАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ 3 ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	72
Найденова М.А., Лаврова А.А., Тлиф А.И., Чугунов И.С., Панкратова М.С.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕБЕНКА С КАРИОТИПОМ 45XO/46XU	73
Новожилова И.Ю., Вотякова О.И.	
СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	74
Новокрещенных Е.Э., Болмасова А.В., Колодкина А.А.	
СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ МНОГОУЗЛОВОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ	75
Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А., Янар Э.А., Забудская К.Г., Безлепкина О.Б.	
Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	75
Окминян Г.Ф., Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Ромайкина Д.С., Букин С.С., Коломина И.Г, Самсонова Л.Н.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КВГ СИНДРОМА У ДЕВОЧКИ	76
Окулевич Н.М., Кунавич И.В., Куликова С.Л., Кизевич Н.М.	
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ	77
Омарова Э.Б., Янар Э.А., Барханскова Е.А., Колодкина А.А.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ИНСУЛИНЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПОДРОСТКА С ОЖИРЕНИЕМ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА ИЛИ MODY?	77
Омарова Э.Б., Новокрещенных Е.Э., Зубкова Н.А.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 46, ХУ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ PPP1R12A	78
Орешкина Е.М. , Райгородская Н.Ю., Жарков Д.А., Палатова Т.В.	
ПРОБЛЕМА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	79
Пастухова Д.А., Урусова Л.С. , Варламов А.В. , Бабушкин А.В.	
ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	80
Пестрякова И.Ю., Иванов А.С., Аврамова О.Г.	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	80
Петрухина Д.А., Славкина Я.С., Мусина Н.Н., Саприна Т.В.	
СОЧЕТАНИЕ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ (ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ) И ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВЫЯВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ APC	81
Писарева Е.А., Чугунов И.С., Забудская К.Г., Н.Н. Волеводз	
АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННЫЕ С СИНДРОМОМ ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ	82
Плахотная П.С., Калинченко Н.Ю., Дивинская В.А.	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ MODY-12: СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У РЕБЕНКА С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ	82
Попович А.В., Витебская А.В., Тихонович Ю.В.	
ГИПОПИТУИТАРИЗМ С ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКОЙ В СОСТАВЕ СИНДРОМА DE GROUCHU 1 ТИПА	83
Райкина Е.Н., Гринкевич А.В., Панкратова М.С.	
ЗАДЕРЖКА РОСТА В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЛАРОНА У ТРЕХ СИБСОВ	84
Райкина Е.Н., Панкратова М.С., Алексеева А.Д., Чугунов И.С.	
КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИП/ФЕНОТИП У 10 ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ALPL	84
Рамазанова К.М., Витебская А.В.	
АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	85
Расулова Д.Г., Стребкова Н.А., Калинин А.Л., Азизян В.Н.	
СИНДРОМ ДЕ-ГРУШИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	86
Романенко Е.С., Пермякова О.Ю.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ	86
Савельева Е.В., Барханскова Е.А.	
ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ СОГЛАСИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ВРАЧА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ	87
Садовникова Е.С., Логачев М.Ф.	
ПРОБЛЕМЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ	88
Садовникова Е.С., Полякова Н.В., Шарибжанова Е.М., Кувалдина Е.В., Карманов М.Е., Логачев М.Ф., Сичинава И.Г.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. DIDMOAD-СИНДРОМ. РЕДКАЯ ФОРМА САХАРНОГО ДИАБЕТА	88
Самадова У.С., Султанова Ш.Т., Низомова С., Фроянченко Г.А.	
ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА	89
Саприна Т.В., Першина Д.Е.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕТЕРОГЕННОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА HNF4A-MODY В ОДНОЙ СЕМЬЕ	90
Сечко Е.А., Колтакова М.П., Титович Е.В., Лаптев Д.Н.	
СОЧЕТАНИЕ НЕКЛАССИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА С СИНДРОМОМ БАРДЕБИДЛЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	90
Стульникова К.А., Филина Н.Ю., Петрова М.Г.	
СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ: ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ	91
Субоч К.В., Голубева С.В.	
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ	92
Сүлейманова Ф.Н., Султанова Ш.Т., Норпулатова И.	

<u>ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА РОДЖЕРСА ПРИ АНАЛИЗЕ СЛУЧАЕВ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ</u>	92
Султанова Ш.Т., Фроянченко Г.А., Бахриева Н.Н.	
<u>ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРИПТОРХИЗМА</u>	93
Султанова Ш.Т., Журабоев К., Фроянченко Г.А.	
<u>АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА 10 ЛЕТ – ДЛИННЫЙ ПУТЬ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА</u>	94
Тихонович Ю.В., Момотова А.А., Кондратенко И.В., Демина Е.С., Тюльпаков А.Н., Петрайкина Е.Е.	
<u>ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</u>	95
Тлиф А.И, Кондратьева Е.И., Кураева Т.Л., Воронкова А.Ю	
<u>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ СБОРА СЛЮНЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕРОИДОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС У ПАЦИЕНТОВ С ВДКН</u>	96
Тюльпаков М.А., Калинин Н.Ю., Нагаева Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Быченков Д.В.	
<u>НЕПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА ГОНАДОСТИМУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ</u>	97
Уктамова А.Н., Чугунов И.С.	
<u>СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМА С НЕОНАТАЛЬНОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ</u>	97
Филимонова А.Ю., Маревичева А.М., Бельх Н.А.	
<u>СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ У ДЕВОЧКИ 1 ГОДА 9 МЕСЯЦЕВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)</u>	98
Филина Н.Ю., Кузнецова М.А., Компаниец О.В., Штыркова А.В.	
<u>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТЕМПЛ</u>	99
Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б.	
<u>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ АНАЛОГАМИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ВИДЕ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ И ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ</u>	99
Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б.	
<u>ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</u>	100
Харлова А.А., Огороков П.Л., Нагаева Е.В.	
<u>СЛУЧАЙ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОТЕКАВШЕГО НА ФОНЕ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА</u>	101
Харлова А.А., Нагаева Е.В., Урусова Л.С.	
<u>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ</u>	102
Чередникова К.А., Логачева О.А., Филина Н.Ю., Райгородская Н.Ю., Поляков В.К.	
<u>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НИЗКОРОСЛОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ СОЧЕТАНИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА И ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ АСАН</u>	102
Чиккулаева О.А., Голубкина Ю.Ю., Брискман Т.Д., Морозова Е.В., Савельева Л.В.	
<u>ПОЗДНЯЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА, ДИСГОРМОНАЛЬНОГО ЗОБА (МУТАЦИЯ ГЕНА ТРО)</u>	103
Чиккулаева О.А., Трофимова П.Н.	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ	104
Чубаров Т.В., Шаршова О.Г., Жданова О.А., Бемянская А.Д., Зыбенко А.Ю., Смыкова Е.Е.	
ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ИНСТИТУТА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ПО ДАННЫМ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2023 Г.	105
Чугунов И.С., Калинин Н.Ю., Колодкина А.А., Нагаева Е.В., Бровин Д.Н., Зарецкая А.А., Еникеева С.Р., Вадина Т.А., Викулова О.К., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА ОБУСЛОВЛЕННАЯ, 3-М СИНДРОМОМ 2-ГО ТИПА (МУТАЦИЯ ГЕНА OVL51)	106
Чугунов И.С., Галда О.Г.	
ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЖУБЕРТА 26 ТИПА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЦИЛИОПАТИЙ	107
Шадрина А.В., Колодкина А.А., Болмасова А.В., Безлепкина О.Б.	
СЛУЧАЙ АЛЬДОСТЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	108
Шадрина А.В., Колодкина А.А., Михалина С.Д., Безлепкина О.Б.	
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 4	109
Шайдуллина М.Р.	
ЭНДОКРИНОПАТИИ В РАМКАХ ВРОЖДЕННОГО НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ IA ТИПА (СИНДРОМА ЖАКЕНА)	109
Шайдуллина М.Р., Шакирова А.Р., Сагеева Г.И.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ БАРДЕ-БИДЛЯ	110
Щедрова Е.В., Туз В.В., Макина О.В.	
КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ СИНДРОМА МАККЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА	111
Эгамбердиева М.Р., Султанова Ш.Т., Азимова Ш.Ш., Ганиева Ч.	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА MODY12 У ПОДРОСТКА

Д. Абуд, Е.А. Сечко, Д.Н. Лаптев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, г. Москва

Введение: MODY12 - редкий подтип MODY, на долю которого приходится до 1% всех случаев моногенного сахарного диабета (СД) у детей. Данный подтип возникает вследствие гетерозиготной мутации в гене ABCC8, который кодирует (SUR1) субъединицу рецептора сульфонилмочевины 1 АТФ-зависимого калиевого канала бета-клеток поджелудочной железы. Течение заболевания характеризуется прогрессирующим течением, возможно развитие осложнений СД. По данным различных исследований при MODY12 отмечена эффективность препаратов сульфонилмочевины (СМ).

Описание клинического случая:

Пациент Б (16 лет) обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на повышение показатели гликемии.

В 13,5 лет случайно выявлена гипергликемия 6,4-6,6 ммоль/л, клинические симптомы СД отсутствовали. В возрасте 16 лет в связи с повышением гликемии до 20 ммоль/л (на фоне интеркуррентного заболевания) назначен инсулин. Отмечалось умеренное повышение АТ к GAD, АТ к IA2, ICA отрицательные.

Их анамнеза известно, что ребенок от беременности, которая протекала с плацентарной недостаточностью, роды на 40 неделе, при рождении рост 41 см (SDS-5.25), вес 2000г (SDS-4.07), в раннем неонатальном периоде гипогликемии не отмечались.

Наследственность по СД отягощена - у матери СД 2 типа с возраста 50 лет, получает метформин.

Учитывая отягощенный семейный анамнез по СД, мягко прогрессирующее течение СД, амбулаторно в возрасте 15 лет в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ проведено генетическое исследование: в гене ABCC8 в 13 экзоне выявлена гетерозиготная мутация, приводящий к аминокислотной замене р.His627Arg, ассоциированная с MODY12.

В 16 лет обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. При осмотре: рост 168 см (SDS), вес 58 кг, ИМТ 20.4кг/м² (ИМТ= -0.230). По органам и системам без особенностей. При поступлении получал аспарт 0,1 ед/кг/сутки. Уровень гликированного гемоглобина 5,5%. Проведена проба с завтраком: глюкоза 0 мин - 4,9 ммоль/л, 60 мин - 12,4 ммоль/л, 120 мин - 7,4 ммоль/л. С-пептид 0 мин - 2,11 нг/мл, 60 мин - 5,3 нг/мл, 120 мин - 6,5 нг/мл, инсулин 0 мин - 9,1 Е/л, 60 мин - 27,8 Е/л, 120 мин - 32,9 Е/л. Специфические островковые антитела к GAD 60,33, к IA2, ICA, ZnT8 отрицательные. В отделении терапия инсулином отменена и инициирована терапия препаратом СМ (глибенкламидом 1,6 мг/сут), на фоне которого отмечалась нормализация показателей гликемии в течении суток. Гликированный гемоглобин через 3 мес - 5,6%.

Заключение:

MODY12 - это очень редкая форма моногенного СД, развитие которой обусловлено гетерозиготными мутациями в гене ABCC8. Патогенетически обоснованной терапией для данной формы MODY являются препараты СМ. Данный клинический случай демонстрирует успешный перевод пациента с инсулина на препараты СМ после определения генетической природы диабета, что соответствует принципам персонализированной медицины.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР №123021000040-9 «Модель персонализированного прогнозирования риска сахарного диабета у детей на основе молекулярно-генетических маркеров в этнических группах Российской Федерации и при семейных случаях заболевания».

Контактное лицо: Абуд Далиа, врач-ординатор детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8(991)936-77-32

E-mail: daliaaboud99@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-001>

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ КАРНИ-КОМПЛЕКСА

Д. Абуд, Е.Н. Солодовников., Н.Ю. Калининко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, г. Москва

Введение: Карни комплекс - редкий наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный инактивирующей мутацией в гене α -субъединицы протеинкиназы А (PRKAR1A) и характеризующийся ассоциацией множественных эндокринных и не эндокринных неоплазий.

Не эндокринные компоненты синдрома: лентигоноз (пятнистая пигментация) с типичной локализацией вокруг губ, на конъюнктиве или слизистой влагалища и полового члена, голубые невусы, врожденные пигментные пятна типа «кофе с молоком», миксома сердца или кардиомиопатия.

Поражение органов эндокринной системы: Первичная пигментная нодулярная надпочечниковая дисплазия; Крупноклеточные кальцинизированные опухоли клеток сертоли (сертолиомы); описаны единичные случаи карциномы яичников; соматотропиномы; узловые и многоузловые образования щитовидной железы.

Первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников, вызывающее синдром Кушинга, является

наиболее часто наблюдаемой эндокринной опухолью и встречается примерно у 25% больных.

Описание клинического случая: Пациентка Е., 6 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на увеличение молочных желез, избыточный вес, адrenaрхе, запах пота с 4,5 лет. При обследовании по м/ж исключен гонадотропин-зависимый вариант преждевременное половое развитие (ППР), также исключены гормонально-активные образования внутренних органов.

При осмотре: рост 119.8 см, SDS роста +0.39, SDS ск роста = -5.41 вес 31 кг, SDS ИМТ + 2.48, акантоз шеи и подмышечных впадин, периорбитальный лентигоноз перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, яркий румянец на щеках, АД 125/65 мм.рт.ст. Tanner 3 (ВЗ преимущественно жировая ткань, РЗ).

Наследственность: у мамы периорбитальный лентигоноз, фиброаденомы молочных желез.

Учитывая фенотипические особенности, снижение скорости роста на фоне адrenaрхе, заподозрен гиперкортицизм, проведено дообследование – отрицательный ночной тест с дексаметазоном, подавленный уровень АКТГ (2.32< пг/мл), повышенный уровень кортизола в моче 434.4 нмоль/сут, установлен диагноз «АКТГ-независимый гиперкортицизм». С целью уточнения генеза заболевания проведена КТ надпочечников -выявлена двусторонняя микронодулярная гиперплазия надпочечников.

Учитывая сочетание периорбитального лентигоноза, наличие АКТГ-независимого гиперкортицизма, обусловленного двусторонней микронодулярной гиперплазией надпочечников, отягощенного семейного анамнеза заподозрен синдром Карни, подтвержденный генетическим исследованием: секвенирование гена PRKAR1A - обнаружена гетерозиготная мутация с.-6-2A>G в акцепторном сайте сплайсинга в 1 интроне.

Учитывая данные литературы о возможной спонтанной нормализации продукции кортизола при данном заболевании назначена терапия кетоконазолом, с положительным эффектом.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики Карни-комплекса, обусловленные полиморфизмом заболевания. Клиническая симптоматика данного заболевания крайне вариабельна и знания компонентов данного комплекса необходимы для врачей разных специальностей, так как ранняя диагностика имеет важное значение для дальнейшего лечения и прогноза жизни пациента, а также обследования родственников.

Контактное лицо: Абуд Далиа, врач-ординатор детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8(991)936-77-32

E-mail: daliaaboud99@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-002>

СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА *THRA* - ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Д. Абуд, М.А. Тюльпаков, Е.В. Нагаева

ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение: Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) обусловленный мутацией гена *THRA* – редкий генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся снижением чувствительности тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы (ЩЖ). Его распространенность составляет менее 1: 1000000. При рождении обращают на себя внимание классические признаки гипотиреоза (макроглоссия, проблемы со вскармливанием, низкий грубый голос при плаче), однако, при проведении неонатального скрининга выявляется нормальный уровень ТТГ. Именно поэтому, диагностика данного синдрома крайне затруднена и зачастую диагноз не ставится вовсе. В данном клиническом случае рассматривается пациентка с СРТГ, обусловленным мутацией в гене *THRA*.

Клинический случай: Пациентка А. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 7 лет с жалобами на задержку психомоторного развития, запоры и снижение уровня гемоглобина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от нормально протекавшей беременности родился с нормальными весовыми показателями. В течение 1 недели находилась в ОРИТН с множественными неврологическими нарушениями на кислородной поддержке.

С раннего возраста наблюдается с задержкой психомоторного развития. С 8 месяцев неоднократно выявлен сниженный уровень гемоглобина. По этому поводу проводилось обследование по месту жительства – исключена Анемия Даймонда-Блекфена, определен нормальный женский кариотип (46 XX). В 1.5 года впервые консультирована эндокринологом: заподозрен врожденный гипотиреоз. Однако, учитывая незначительно сниженный свТ4 (9.83 пмоль/л) при нормальном уровне ТТГ (2.81 мкМЕ/мл), а также отсутствие изменений при УЗИ ЩЖ состояние расценено как дефицит йода, по поводу которого получала препараты калия йодида курсами. В возрасте 2.9 лет консультирована генетиком. После исключения наследственных синдромов множественных пороков развития, лизосомных болезней накопления и микроделеционной хромосомной патологии проведено полноэкзомное секвенирование, при котором выявлена гетерозиготная мутация гена *THRA* с.1190dupT в 9 экзоне.

При обследовании по месту жительства в возрасте 6.7 лет обнаружено аномальное соотношение свТ4 (8.17 пмоль/л) и свТ3 (7.63 пмоль/л) при нормальном уровне ТТГ (2.7 мкМЕ/мл). Несмотря на повышенный уровень свТ3 инициирована терапия левотиroxинем натрия в дозе 25 мкг/сут.

При объективном осмотре в нашем центре отмечено множество фенотипических особенностей: широкая переносица, глазной гипертелоризм, телекант, асимметрия глазных щелей, пастозность век, длинный фильтр, макроглоссия, короткая шея, сухие кожные покровы. В тиреоидном профиле выявлен нормальный уровень ТТГ при сниженном свТ4 и высоком

сВТЗ, также обнаружена анемия легкой степени тяжести. По данным ЭКГ – нормальный синусовый ритм (82 уд в мин). Учитывая данные анамнеза, фенотипические особенности и результаты молекулярно-генетического исследования диагноз «Синдром резистентности к тиреоидным гормонам, гетерозиготная мутация гена *THRA c.1190dupT* в 9 экзоне, анемия легкой степени тяжести» сомнений не вызывал.

В отделении суточная доза левотироксина натрия увеличена до 37.5 мкг/сут, на фоне которой, со слов матери, отмечается улучшение общего и соматического состояния.

Заключение: Описанный клинический случай демонстрирует необходимость тщательного обследования детей с клиническими признаками гипотиреоза в раннем возрасте, в том числе при нормальном уровне ТТГ, а также раннем проведении молекулярно-генетического исследования для исключения генетических форм гипотиреоза.

Контактное лицо: Абуд Далиа, врач-ординатор детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8(991)936-77-32

E-mail: daliaaboud99@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-003>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДИ ДЖОРДЖИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

И.Л. Алимova¹, И.Б. Горбатюк², Т.А. Кузьмина², М.Р. Каландия^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск

² ОГБУЗ Клиническая больница №1, Перинатальный центр

Введение. Синдром Ди Джорджи объединен в группу под термином «синдром делеции хромосомы 22q11.2». Он относится к комбинированным первичным иммунодефицитам с синдромальными проявлениями. Фенотип синдрома Ди Джорджи вариателен и симптомы могут различаться как по степени тяжести, так и по типам, некоторые могут быть выявлены при рождении, в то время как другие диагностируются у детей в старшем возрасте.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, гипопаратиреоз, дети, неонатальный скрининг

Материалы и методы. Приводим наше наблюдение синдрома Ди Джорджи у новорожденного ребенка, выявленного по результатам расширенного неонатального скрининга.

Результаты. Ребенок от III беременности, при сроке 12 недель после положительных результатов ультразвукового и биохимического скрининга была проведена биопсия хориона - исключена трисомия. Роды III (сибсы здоровы), своевременные, в 38 недель беременности, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. При рождении масса тела 2880 гр., длина 50 см., окружность головы 33 см., окружность груди 32 см. Выявлены множественные стигмы дисэмбриогенеза (готическое небо, укорочение век, микрогнатия, эпителиальный копчиковый ход, заостренные ушные раковины, гипоплазия носа). Через 12 часов после рождения состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет появления инспираторных дыхательных шумов, нарастания неврологической симптоматики (отсутствие сосания, выраженный гипотонус), симптомов интоксикации. На 8-е сутки жизни появились приступы апноэ, сопровождающиеся акроцианозом, втяжением уступчивых мест грудины, на выдохе «петушиным» криком.

По результатам расширенного неонатального скрининга (результаты получены на 7-е сутки жизни) показатель TREC оказался ниже пороговых значений (эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора 18 копий/10⁵ ядродержащих клеток (норма от 100), а KREK соответствовал референсным значениям. При проведении подтверждающей диагностики концентрация TREC в образце составила 0 копий /100000 клеток. При иммунофенотипировании лимфоцитов выявлена глубокая Т-клеточная лимфопения: CD3+ 455 кл/мкл, CD4+ 285 кл/мкл (наивных 64%), CD8+ 160 кл/мкл (наивных 96%), CD19 960 кл/мкл. По результатам цитогенетического исследования методом FISH обнаружена del22q11.2.

Впервые гипокальциемия была выявлена на 4-е сутки жизни - содержание общего Са 1,32 ммоль/л. На фоне внутривенной инфузии 10% раствора глюконата кальция содержание общего Са оставалось от 1,57 до 1,76 ммоль/л, паратгормон – 15,2 пг/мл (норма 9–52 нг/мл). После назначения альфакальцидола (суточная доза 0,75 мкг) и карбоната кальция (суточная доза 300 мг) уровень общего Са находился в целевом диапазоне 2,1-2,4 ммоль/л, удалось уйти от внутривенных введений Са, состояние улучшилось, дыхательные расстройства купировались, однако у ребенка по-прежнему отсутствовали сосательный и глотательный рефлексы, кормление проводилось через зонд, прогрессировала белково-энергетическая недостаточность, в возрасте 50 дней масса 3400 гр (-3,21 SDS), длина 54 см (-1,62 SDS), что явилось показанием для постановки гастростомы. Данную манипуляцию удалось выполнить на 92-й день жизни в связи с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями у ребенка, несмотря на получаемую заместительную терапию иммуноглобулинами и противомикробную терапию.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует важную роль расширенного неонатального скрининга в своевременной диагностике данного синдрома, а также необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-004>

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GCK*

М.А. Андреева, А.В. Болмасова Э.А. Янар, С.Д. Михалина, А.А. Колодкина
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Врожденный гиперинсулинизм – это группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. В 7% случаев причиной развития ВГИ могут быть активирующие мутации в гене *GCK*, участвующем в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. Клинические проявления у пациентов с мутациями в данном гене варьируют от мягких и бессимптомных гипогликемий до тяжелых, фармакорезистентных случаев с неонатальной манифестацией.

Описание клинического случая: Пациент М., рожден на 35 неделе, первый из монохориальной двойни, весом 3890г (SDS 2,85), длиной тела 53 см (SDS 2,71). С первых часов жизни у пациента отмечались гипогликемии до 1,9 ммоль/л, купируемые внутривенным ведением глюкозы с высокой скоростью утилизации до 15 мг/кг/мин. В возрасте 1 месяца установлен диагноз «Врожденный гиперинсулинизм» (гликемия 2,1 ммоль/л, инсулин-15,2 мкМЕ/мл), назначена терапия Диазоксидом - 7,3мг/кг/сут (37,5 мг/сут), на фоне чего отмечалась медикаментозная субкомпенсация заболевания (голодный промежуток-5 часов, глюкоза в конце пробы-3,7 ммоль/л, ИРИ-2,7 мкМЕ/мл, кетоны-0,6 ммоль/л). С 3-х мес, у пациента участились эпизоды гипогликемий, наращивание дозы диазоксиды, до 17 мг/кг/сут. В 11 мес. ввиду сохраняющихся эпизодов гипогликемий, к терапии добавлен Октреотид в дозе 5 мкг/кг/сут. В дальнейшем пациент переведен на инъекции пролонгированного Ланреотида в дозе 60 мг. В настоящий момент доза Диазоксиды составляет 17,8 мг/кг/сут, доза Ланреотида - 90 мг 1 раз в 28 дней.

Также в 6 мес. у пациента выявлено повышение ТТГ 25,34 мМЕ/л, Т4 св. 8,0 пмоль/л, по данным УЗИ щитовидной железы признаки диффузного зоба. Установлен диагноз «Первичный гипотиреоз», инициирована терапия Левотироксином натрия, в настоящее время 50 мкг/сут. У мамы пациента, также диагностирован первичный гипотиреоз.

В 3 г сохраняется лабильное течение заболевания, отмечается задержка психомоторного развития.

По данным молекулярно-генетического исследования (секвенирование NGS панели «Сахарный диабет-Врожденный гиперинсулинизм») у пациента выявлена ранее описанная, патогенная мутация в гене *GCK*, в 6 экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии приводящая к замене аминокислоты с.641A>G, р.Tyr214Cys. Также было проведено молекулярно-генетическое исследование образца крови монозиготного брата-близнеца, у которого не было клинических проявлений ни врожденного гиперинсулинизма, ни первичного гипотиреоза, по результатам которого выявлена та же мутация в гене *GCK*; но альтернативный аллель составлял всего около 13%. Данные генетического исследования позволяют предположить, что заболевание вызвано не герминальными, а соматическими мутациями. У братьев разный процент распределения клеток, содержащих патогенный вариант гена *GCK*, что объясняет наличие заболевания только у одного из близнецов.

Проведено обследование родителей пациента - мутаций не выявлено.

С учетом наличия фенотипических особенностей у пациента, задержки психомоторного развития (у здорового близнеца ЗПР выражена в меньшей степени), наличия врожденного гипотиреоза с зобом у пациента, проведено полное секвенирование экзона - патогенных вариантов не обнаружено.

Заключение: Приведенный клинический случай демонстрирует тяжелое, лабильное течение заболевания при активирующих мутациях гена *GCK*. Наличие здорового монозиготного близнеца с альтернативным аллелем в 13% и отсутствие дефекта *GCK* у родителей, позволяет предположить соматический характер мутации.

Наличие ЗПР у братьев и врожденного гипотиреоза, у одного из них, наличие гипотиреоза у матери, может свидетельствовать о наличии еще одного моногенного состояния, которое нам выявить не удалось.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, мутации гена *GCK*, гипогликемии, врожденный гипотиреоз.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-005>

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ГИПОПИТУИТАРИЗМА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Андреева М.А., Ширяева Т.Ю.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа у детей от 0 до 14 лет в РФ в 2022 году составила 26,4 на 100 тысяч детского населения, тогда как аналогичный показатель для гипопитуитаризма - 2,57, что делает возможность сочетания этих двух заболеваний достаточно редкой.

Описание клинических случаев. Случай 1. Ребенок женского пола рожден в срок, массой тела 3200 г (SDS 0,25), длиной тела 52 см (SDS 1,71). Сахарный диабет 1 типа диагностирован в 1 год и 3 мес, при манифестации гликемия - 27 ммоль/л, кетонурия. Инициирована инсулинотерапия. В возрасте 3,5 лет обратили внимание на снижение темпов роста. В возрасте 5,5 лет впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии»: отмечались низкий рост 87 см (SDS роста: -4,63) и низкие темпы роста (скорость роста: 3.78 см/год, SDS: -2.57), выраженное снижение уровня ИФР-1 (10.71 нг/мл), отставание костного возраста на 2.5 года, снижение уровня Т4 св, что с высокой степенью вероятности указывало на наличие гипопитуитаризма. По МРТ головного мозга картина гипоплазии аденогипофиза. Было проведено молекулярно-генетическое исследование панели «Гипопитуитаризм» методом NGS : вариантов, объясняющих причину заболевания на молекулярно-гене-

тическом уровне, не обнаружено. По результатам цитогенетического исследования - кариотип 46,XX. В возрасте 6 лет при повторной госпитализации на основании значительного дефицита роста (SDS роста: -5,22), выраженного снижения уровня ИФР-1 (16,7 нг/мл), наличия вторичного гипотиреоза согласно «Российскому Консенсусу» выставлен диагноз «Гипопитуитаризм» без проведения СТГ-стимуляционных проб. По достижении компенсации сахарного диабета (целевые значения HbA1c менее 7,5%, на момент госпитализации HbA1c 11,4%), рекомендована ростостимулирующая терапия соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сут.

Случай 2. Девочка, 3 года 11 месяцев, поступила в стационар с жалобами на низкий рост, низкие темпы роста, нестабильные цифры гликемии. Ребёнок рожден в срок, массой тела 3030 г (SDS -0.61), длиной тела 50 см (SDS 0.37). Сахарный диабет 1 типа диагностирован в возрасте 1 года 9 мес. Задержку в росте отмечают с первого года жизни. Кариотип 46,XX. При поступлении в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» - задержка роста (SDS роста -3,4), низкая скорость роста (4,49 см/год), отставание костного возраста (КВ по TW20 - 2 года). По данным обследования: низкий уровень ИФР-1 (20,1 нг/мл), вторичный гипотиреоз (ТТГ 3,2 мМЕ/л), Т4св 10,1 пмоль/л), МР-картина эктопии нейрогипофиза, гипоплазия аденогипофиза и воронки («триада»). Уровень HbA1c – 6,7%. Выполнено молекулярно-генетическое исследование панели «Гипопитуитаризм» методом NGS: вариантов, объясняющих причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне, не обнаружено. Диагноз «Гипопитуитаризм» в соответствии с «Российским Консенсусом» выставлен без проведения СТГ-стимуляционных проб. Рекомендована ростостимулирующая терапия соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сутки.

Заключение: Таким образом, несмотря на то, что плохо контролируемый сахарный диабет может вызывать задержку физического развития, в данном случае имеет место сочетание двух этиологически не связанных заболеваний (аутоиммунное поражение островковых клеток поджелудочной железы и врожденное нарушение формирования гипофиза). Чтобы оценить вероятность сочетания этих двух заболеваний, нужна большая выборка.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, задержка роста, сахарный диабет 1 типа.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-006>

МУТАЦИИ В ГЕНЕ MRAP, КАК ПРИЧИНА СЕМЕЙНОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ДЕФИЦИТА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Р.И. Аракелян^{1,2}, Р.А. Атанесян¹, А.А. Джилешхова¹,
Т.А. Углова², Г.А. Санеева¹, А.П. Францева¹, Е.И. Андреева¹, И.А. Унанова¹, Т.Ю. Межникова³, Ю.А. Данникова²

¹ Кафедра эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, г. Ставрополь

² ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, г. Ставрополь

³ ГБУЗ СК «Городская детская клиническая поликлиника №2», г. Ставрополя

Введение. Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит (СИГД) — редкая форма первичной хронической надпочечниковой недостаточности, которая характеризуется резистентностью коры надпочечников к АКТГ, сниженной секрецией глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов и повышением уровня АКТГ в плазме. В настоящее время описано как минимум 7 генов, мутации в которых приводят к развитию СИГД: MC2R, MRAP, STAR, CYP11A1, NNT, TXNRD2, AAAS. Около 50% всех случаев СИГД приходится на мутации в двух генах - в гене рецептора АКТГ (melanocortin 2 receptor - MC2R) и в гене MRAP (melanocortin 2 receptor accessory protein). Примерно в 25% случаев изолированного глюкокортикоидного дефицита генетический дефект не установлен. Клинические описания пациентов с СИГД, включающие молекулярно-генетическую диагностику, представляют большой интерес для изучения этого редкого заболевания.

Ключевые слова: ген MRAP, семейная изолированная надпочечниковая недостаточность (СИНН), семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит (СИГД).

Методы и материалы. При молекулярно-генетическом обследовании пациента с подозрением на СИГД, была обнаружена мутация в гене MRAP в донорном сайте сплайсинга 3 экзона в гомозиготном/гемизиготном состоянии. Проанализированы клиничко-anamnestические данные пациента в динамике до и после генетической верификации диагноза.

Результаты. Большая Х., 2021 года рождения, осмотрена эндокринологом с жалобами на задержку речевого развития, потемнение кожных покровов с участками гиперпигментации с рождения, частые простудные заболевания, беспокойный ночной сон.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок наблюдается у генетика с диагнозом Нейрофиброматоз 1 типа, по поводу частых рецидивирующих инфекционных заболеваний у иммунолога. Объективно: рост – 90 см, SDS роста=2,95, вес – 17,5 кг, ИМТ=21,6 кг/м² SDS ИМТ=2,84, ППТ=0,63 м².

При лабораторном обследовании (24.10.2022 г.): глюкоза крови - 3,6 ммоль/л, калий - 4,5 ммоль/л, натрий - 140 ммоль/л, хлориды – 103,7 ммоль/л, в остальном биохимический профиль без особенностей. Гормонограмма: ТТГ - 15,4 мМЕ/л (0,4-4), HbA1c - 5,2 %, суммарный 25-ОН витамин Д - 27,2 нг/мл, кортизол – 7 нмоль/л (140 - 750), АКТГ >1250 пг/мл (2- 46), АТ к ТПО - 4,1 МЕ/мл (0- 20), СТ4- 0,76 нг/дл, ренин прямой - 116,90 мкМЕ/мл (4,4- 46,1), ИФР - 1- 78,2 нг/мл (18,2- 172), в остальном гормональный профиль без особенностей. УЗИ щитовидной железы от 18.11.2022 г.: гиперплазия, умеренно выраженные диффузные изменения паренхимы щитовидной железы. Категория THIRADS – 1. УЗИ почек и надпочечников – без патологии. Рентгенография кистей (17.11.2022 г.): костный возраст соответствует 2 годам. Выставлен клинический диагноз: Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, декомпенсация. Первичный гипотиреоз. Избыточный вес. Высокое физическое развитие. Недостаточность витамина Д. В лечении препараты гидрокортизона из расчета 6,25 мг/сутки препараты левотироксина натрия 25 мкг/сутки (1,4 мкг/кг), препараты холекальциферола 2000 МЕ/сутки.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 8 беременности, риск рождения плода с хромосомной аномалией (близкородственный брак), роды – 6, на 39 недели, путем ОКС. В 23-24 недели беременности выполнена пренатальная диагностика: 46 XX, нормальный женский кариотип. Внутриутробно выявлен дефект межпредсердное сообщение (до 2,6 мм) в области аневризмы межпредсердной перегородки (3,5 мм). При рождении – масса – 3300 г, рост – 52 см. С 6 месяцев рецидивирующие инфекционные заболевания. «Д» учет у невролога: МР - признаки вентрикуломегалии 1 степени головного мозга плода. ПРОП ЦНС. Фебрильные судороги, атипичные (серия приступов от 21.04.2022 г). ЗПМР. Нейрофиброматоз 1 типа. Наследственный анамнез: у мамы эндемический зуб, ожирение, у дедушек, бабушки по маме - СД 2 типа; брак близкородственный, родители выходцы из Афганистана.

Объективно: общее состояние: удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы: гиперпигментация, пятна гиперпигментации по телу, размерами 0,5х0,5 см до 4х3 см, мелкие по типу «конфетти», видимые слизистые чистые, обычной окраски, склеры голубые. Щитовидная железа: расположена типично, мягко-эластической консистенции, не увеличена. Пульс: 120 уд./мин, АД 100/60 мм рт. ст. Половые органы сформированы правильно по женскому типу, половое развитие по Таннер - 1 (P1B1). Стул, диурез – без особенностей.

Проведено молекулярно-генетическое исследование (по программе «Альфа-Эндо»), по результатам которого в гене MRAP в донорном сайте сплайсинга 3 экзона обнаружен ранее описанный в литературе вариант в гомозиготном/гемизиготном состоянии с глубиной покрытия 203x, что позволило верифицировать у ребенка СИГД. Для уточнения варианта носительства выявленной мутации у родителей запланировано проведение сегрегационного анализа (секвенирование по Сэнгеру в формате трио).

Заключение. СИГД — один из редких генетических наследственных синдромов, который еще не до конца изучен. Частота встречаемости этого синдрома не определена. Публикации в основном посвящены единичным случаям, а всего, по данным литературы, в мире насчитывается не более 200 описаний случаев СИГД. Степень тяжести симптомов глюкокортикоидного дефицита и возраст манифестации могут варьировать в широких пределах. Заболевание может дебютировать с тяжелых клинических симптомов, например, судорожный синдром или гипогликемическая кома, либо проявляется лишь гиперпигментацией и частыми инфекциями. При сравнительном анализе фенотипов 40 пациентов с СИДГ 1-го типа (с мутациями в гене MC2R) и 22 пациентов с СИГД 2-го типа (с мутациями в гене MRAP) был отмечен более ранний возраст манифестации при дефектах MRAP, чем при дефектах MC2R. Пациентке X. диагноз установлен в возрасте 1.8 лет, а дебютировала болезнь одними из патогномичных клинических синдромов - гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек, а также частых простудных заболеваний.

Наш клинический пример свидетельствует о том, что гиперпигментации у детей не всегда придается достаточное клиническое значение, и что этот специфический симптом должен служить поводом для исключения надпочечниковой недостаточности во избежание тяжелых последствий. Молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать тип глюкокортикоидной недостаточности, что обеспечивает адекватное ведение пациентов и позволяет провести генетическое консультирование семей. Данное наблюдение показывает особенности течения СИГД, ассоциированного с мутацией в гене MRAP. Клинический случай расширяет наши представления о данном заболевании, демонстрируя необходимость персонализированного подхода при проведении дифференциальной диагностики. Увеличение доступности молекулярно-генетического исследования расширяет возможности своевременной диагностики данного заболевания с назначением патогенетически обоснованного лечения.

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: 8(903)440-67-66

E-mail: r.arakelyan20@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-007>

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ КАРЦИНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ RET И CYP24A1: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Асанова А.А., Ким Е.И., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г.

Введение: Рак околощитовидных желез — один из самых редких эндокринных злокачественных новообразований. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в подавляющем большинстве случаев является спорадическим заболеванием, однако иногда встречаются семейные формы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). ПГПТ, вызванный карциномой околощитовидных желез, ассоциирован со значительно повышенным уровнем ПТГ, тяжелой гиперкальциемией, большим размером опухоли и более высокой частотой развития осложнений заболевания.

Клинический случай: У мужчины С., 56 лет, в 2017 г. по данным УЗИ (что подтверждено компьютерной томографией) обнаружено образование на заднем контуре правой доли щитовидной железы размером 10х9х9 мм. Впервые через год были оценены показатели минерального обмена: ПТГ – 13,67 пмоль/л (1,6-6,9), гиперкальциемия – Са 2,86 ммоль/л (2,12-2,6), P и суточная кальциурия не определялись. Осложнения ПГПТ включали рецидивирующий уролитиаз (впервые манифестировавший в возрасте 25 лет) и остеопению в L1-L4 (-2,2 SD T-показателя). У С. не отмечалось снижения роста за всю жизнь, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Семейный анамнез неотягощен. В 2019 г. пациенту выполнена селективная паратиреоидэктомия с развитием легкой бессимптомной гипокальциемии (Са 2,15 ммоль/л). При выписке инициирована терапия холекальциферолом 2000 МЕ. При гистологическом исследовании выявлена атипичная аденома

околощитовидной железы с фиброзными тяжами, кровоизлияниями и очагами, подозрительными на капсулярную инвазию. После иммуногистохимии (ИГХ) на основании капсулярной инвазии и наличия опухолевых клеток в окружающей жировой ткани диагноз был переклассифицирован как карцинома околощитовидной железы. Ki-67 составил 9%, наблюдалась положительная экспрессия парафибромина. В дальнейшем при динамическом наблюдении подтверждалась нормокальциемия, уровень ПТГ в пределах референсных значений. Было рекомендовано секвенирование геномной панели, связанной с наследственными формами ПГПТ, выявившее гетерозиготные мутации с неопределенными вариантами значимости: в генах *RET* (с.3052C>T:p.L1018F) и *CYP24A1* (с.37G>A:p.A13T). В настоящее время пациент находится в ремиссии. При DEXA-сканировании отмечена положительная динамика МПК (L1-L4 – 1 SD). Клинические симптомы синдрома MEN2 отсутствуют. Жидкостная хромато-масс-спектрометрия также не выявила изменений в метаболитах витамина D, ассоциированных с мутацией *CYP24A1*.

Выводы: Пациентов с солидными образованиями в местах типичного расположения околощитовидных желез необходимо обследовать на предмет ПТГ и Са. Морфологическая диагностика атипичных аденом околощитовидных желез требует проведения дополнительной ИГХ. В данном случае обращают на себя внимание легкое клиническое течение карциномы околощитовидной железы и небольшие размеры опухоли. Выявленные мутации с неизвестной патогенностью также представляют особый интерес, поскольку ранее не были описаны у больных с раком околощитовидных желез.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-119>

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПОФОСФАТАЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Асанова А.А., Драчук Е.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

Введение: Гипофосфатазия – редкое наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*, что сопровождается нарушением минерализации костей и скелетно-мышечными проявлениями в виде деформации костей, частых переломов, выпадения зубов, болей в костях и мышцах, снижения мышечной силы. Заболевание может манифестировать внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Ранний возраст дебюта обычно ассоциирован с более тяжелым, а поздний – с легким течением заболевания. Сравнительно мало имеется данных о распространенности и клинических особенностях гипофосфатазии у взрослых.

Клинический случай: Пациентка 18 лет (вес 56 кг, рост 160 см, ИМТ 21,9) с жалобами на общую слабость и головокружение, боли в ногах и суставах, периодическое потемнение в глазах, зуд костяшек пальцев. Развитие в детском и подростковом возрасте протекало без каких-либо особенностей. Считает себя больной с 16 лет, когда появилась припухлость и болезненность левых голеностопных и коленных суставов без рентгенологических изменений. В это же время у больной был диагностирован инфекционный мононуклеоз, после чего она отметила нарастание общей слабости, периодическое повышение температуры тела по утрам и вечерам до 37,2 °С, снижение аппетита, головокружение, боли в костях и суставах. При исследовании СРБ, АСЛО, РФ – отрицательные; биохимические показатели, а также показатели костного и кальций-фосфорного обмена в норме, за исключением выявляемого снижения ЩФ до 13-15 ЕД/л (40-150) и выраженного дефицита витамина 25 (ОН) D – 9 нг/мл (30-100). Диагноз гипофосфатазии подтвержден генетически – выявлен патогенный нуклеотидный вариант *chr1:21563115C>A* в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*. По данным рентгенденситометрии всего тела МПК с учетом черепа соответствует возрастной норме: -0,5 SD (по Z-критерию); Минеральная плотность костей без учета черепа соответствует возрастной норме: -0,7 SD (по Z-критерию). По данным латеральной морфометрии данных о деформациях позвонков и компрессионных переломах получено не было. Зубы, волосы, ногти – без особенностей. При детальном сборе семейного анамнеза выявлены сходные симптомы болей в суставах у матери со снижением ЩФ до 20 ЕД/л (35-105).

Выводы: Несмотря на низкую активность щелочной фосфатазы, у пациентки не наблюдается типичных клинических признаков гипофосфатазии (легкая форма), о чем свидетельствует отсутствие характерных проявлений и у матери. Наблюдаемые симптомы также могут являться следствием мононуклеоза. Влияние других генетических, эпигенетических или негенетических факторов на течение заболевания может объяснить случаи, в которых возникает трудность в установлении связи между генотипом и фенотипом данной патологии.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-118>

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

Е.П. Атавина-Ермакова¹, Д.А. Копытина¹, П.Л. Огороков¹, Е.Г. Панченко², О.В. Васюкова¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

Введение Синдром Прадера-Вилли (СПВ) — это самый часто встречаемый вариант синдромального ожирения (1:10 000—1:25 000 новорожденных). Данное мультисистемное генетическое заболевание вызвано отсутствием экспрессии генов в унаследованной по отцовской линии хромосоме 15q11.2-q13. Выделяют три основных генетических подтипа СПВ: отцовская делеция 15q11-q13 (65–75 % случаев), материнская однородительская дисомия 15 (20–30 % случаев) и дефект импринтинга (1–3 %). СПВ имеет широкий спектр фенотипических проявлений, таких как акромикрия, страбизм, долихоцефалия, узкое височное расстояние, миндалевидные глаза, опущенные углы рта, гипопигментация кожи. Течение заболевания отличается в каждом конкретном случае и может варьировать от легкой формы до тяжелой, которая прогрессирует в течение всей жизни. Клинические проявления меняются с возрастом, например, в младенчестве наиболее ярко проявляются гипотония и вялость сосания, а по мере взросления становятся очевидными другие особенности, такие как полифагия и отсутствие чувства насыщения, приводящие к ожирению, задержка роста, психомоторного и умственного развития, гипогонадизм, нарушение дыхания во сне. Средний возраст установления диагноза приходится на 3-й год жизни.

Клинический случай: Пациентка Г. в 17 лет впервые обследована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» с жалобами на избыточную массу тела прогрессирующего характера (за последний год + 25 кг), задержку психо - речевого развития, психоэмоциональную лабильность, отсутствие менструаций.

Из анамнеза: при рождении масса тела 2800 г, длина тела 51 см. При рождении отмечалась мышечная гипотония, вялость сосания, перинатальная энцефалопатия в виде гипертензионно - гидроцефального синдрома. Раннее развитие с выраженной задержкой психо - моторного развития, СДВГ. Избыточная масса тела с ранних лет жизни быстро прогрессирующего характера на фоне полифагии, проявляющейся агрессией при отказе в предоставлении еды.

Объективно: рост 148.1 см, SDS роста -2.32, масса тела 127.0 кг, SDS ИМТ 4.71, акантоз кожных складок, стрии на теле, подкожно-жировая клетчатка в виде «фартука», мышечная гипотония, долихоцефалия, опущенные уголки рта, тонкая верхняя губа, акромикрия, гипоплазия зубной эмали, низкосоженные уши, готическое небо, проявления дерматилломании. Половое развитие Таннер 2 (В 2, Р 1), Me abs.

Диагностировано морбидное ожирение (SDS ИМТ +4,71), осложненное нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, жировым гепатозом. Выявлена задержка роста (SDS роста -2.32), низкий уровень ИФР-1 (65.1 нг/мл), костный возраст соответствует 15,5 года (по атласу TW-20). По результатам пробы с аналогом ГН-РГ получены данные за гипогонадотропный гипогонадизм (максимальный выброс ЛГ - 0.216 Ед/л). Также у девочки диагностированы когнитивный дефицит, синдром мышечной гипотонии, железодефицитная анемия легкой степени.

Проведено молекулярно-генетическое исследование - выявлено нарушение метилирования (гиперметилирование) SNRPN, характерное для синдрома Прадера-Вилли.

С патогенетической целью рекомендована терапия препаратом Метформина гидрохлорида 1500 мг/сут, на фоне рационализации питания и регулярной физической нагрузки. Учитывая наличие первичной аменореи рекомендована заместительная гормональная терапия препаратом Эстрадиола валерат по 0,5 мг/сут.

Заключение Несмотря на наличие у пациентки патогномичных признаков синдрома Прадера-Вилли, диагноз был установлен только в возрасте 17 лет. Значительная выраженность фенотипического и клинического полиморфизма, а также недостаточная осведомленность врачей о данном заболевании часто приводят к поздней диагностике, что не позволяет вовремя инициировать необходимую терапию, организовать персонализированный подход в коррекции питания и когнитивных нарушений. Ранняя диагностика позволяет значительно снизить риски инвалидизации пациента и улучшить его качество жизни.

Ключевые слова: синдром Прадера-Вилли, ожирение, синдромальное ожирение, аномалии 15 хромосомы, геномный импринтинг, ген SNRPN.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-008>

НИЗКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА - ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

Р.А. Атанесян^{1,2}, Л. Я. Климов¹, Г.А. Санеева¹, Е.И. Андреева¹, Т.Ю. Межникова¹, Е.А. Дьордай¹, Р.И. Аракелян¹

¹ ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, г. Ставрополь

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

На приеме у детского эндокринолога ребенок 2 лет с жалобами на задержку роста (ЗР) с первых месяцев жизни, частые простудные заболевания.

Анамнез заболевания: со слов мамы ЗР с первых месяцев жизни. В возрасте 8 месяцев пациентка консультирована эндокринологом, выполнены гормоны щитовидной железы: без патологии, рекомендовано динамическое наблюдение. Консультирована генетиком: низкорослость неуточненного генеза.

Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности, 3 роды срочные. Рост при рождении - 52 см, вес - 3250 г.

Генеалогический анамнез: у мамы ХАИТ, гипотиреоз.

Объективный статус: рост – 73,5 см (SDS L=-2,68), вес – 8,6 кг, ИМТ – 15,96 кг/м² (BMI SDS=-0,66). Состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, сухие, с мраморностью. Фенотип: круглое лицо, эпикант, уплощенная спинка носа, умеренная микрогения, коротка шея, сосковый гипертелоризм. Костно-мышечная система без патологии. Щитовидная железа не увеличена, мягкой консистенции. Наружные половые органы развиты по женскому типу, В1Р1. В рамках назначенного обследования: в ОАК – анемия 1 степени, биохимический анализ крови – без отклонений, гормональный профиль: крови: повышение ТТГ - 4,27 мМЕ/л, СТ4, кортизол, пролактин, ИФР, АКТГ – без отклонений. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами: костный возраст соответствует 12 месяцам. КТ головного мозга без контрастного усиления – признаки смешанной гидроцефалии. Цитогенетическое исследование: кариотип 46 XX. Проведено HLA к целиакии – риск развития целиакии менее 2%.

Ребенок госпитализирован ФГБУ НМИЦЭ с целью уточнения диагноза. В отделение выполнена проба с глюкагоном (максимальный выброс СТГ – 6,14 нг/мл). МРТ головного мозга не выполнено из-за ОРВИ у ребенка. Назначена терапия препаратом соматотропином (Нордитропин), на фоне лечения развилась прогрессирующая аллергическая реакция. Терапия отменена, выполнены тесты на дегрануляцию базофилов к Нордитропину и Растану. Терапия соматотропином возобновлена препаратом Растан.

Следующая госпитализация через 6 месяцев в рамках динамического наблюдения. На момент осмотра SDS L=-1,96. При обследовании данных за дефицит других тропных гормонов не выявлено. Однако по данным УЗИ органов брюшной полости описана гепатомегалия, при осмотре окулиста – признаки ВЧГ. Принимая во внимание данные изменения, было принято решение приостановить терапию ГР на 1 месяц. Далее через месяц терапия ГР возобновлена из расчёта 0,025 мг/кг/сутки. Общая прибавка в росте на фоне терапии составила 10 см.

В рамках следующей госпитализации в возрасте 3 лет 3 месяцев (предварительно отменив терапию) выполнена СТГ-проба с клонидином (СТГ на 30 минуте – 12,86 нг/мл), ИФР – 102,4 нг/мл (норма), SDS L= -2,01 Таким образом, по результатам второй пробы дефицит СТГ исключен, терапию рекомендовано отменить.

В рамках программы Альфа-Эндо выполнено полноэкзомное секвенирование – получены данные в пользу наличия протяженной делеции в гетерозиготном состоянии сегмента 6 хромосомы, включающей гены: ANH1, PEX7, IFNGR1, TNFAIP3, PERP, REPS1, CITED2, ADGRG6, NIVEP2. Делеции в данном регионе схожего размера описаны в базе данных у пациентов с задержкой интеллектуального развития, низкорослостью и аномалиями кожи и ногтей. С целью подтверждения наличия перестройки и установления ее точных границ рекомендован хромосомный микроматричный анализ.

Очевидно, что дифференциальная диагностика низкорослости, является одной из сложных проблем на стыке детской эндокринологии и педиатрии.

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/EOAP2024-009>

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ПРИЧИНА НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Р.А. Атанесян^{1,2}, Л. Я. Климов¹, Т.Ю. Межникова¹, Г.А. Санеева¹, Е.И. Андреева¹, Р.И. Аракелян¹, Л.С. Алавердян¹, Е.С. Славицкая², Е.Е. Красильникова², С. Г. Апресян¹

¹ ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, г. Ставрополь

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

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – редкое заболевание, встречающееся с частотой от 1:300 000 до 1:400 000 живых новорожденных.

В отделение патологии новорожденных КДКБ на консультацию к ребенку 3-х дней приглашен детский эндокринолог.

Анамнез заболевания: на 2-сутки после рождения у ребенка диагностирована гипергликемия с максимальным повышением до 19,7 ммоль/л,

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, первый скрининг сомнительный, женщина консультирована генетиком, выполнен кордоцентез, 3 триместр – СЗРП 3 степени, поздняя форма. Роды 2 срочные в 37 недель, ОКС, вес – 2080 г, рост - 46 см. После рождения проводились реанимационные мероприятия, состояние тяжелое, обусловленное клиникой СЗВУР, макроглоссией.

Генеалогический анамнез: сахарный диабет (СД) 2 типа у дедушки по линии отца.

При осмотре ребёнка: общее состояние тяжелое. Высокий порог стигматизации (короткая шея, расхождения прямых мышц живота, макроглоссия, микрогнатия, запавшая переносица). Наружные половые органы развиты по женскому типу, Таннер 1 (В1Р1).

По результатам консультирования, принято решение об инициации инсулинотерапии в/в в непрерывном режиме с помощью линеомата. Титрация инсулинотерапии проводилась по результатам гликемического профиля. На фоне проводимой

терапии отмечались колебания глюкозы крови от 3,5 до 40,0 ммоль/л. Принимая во внимание результаты гликемического профиля предположена моногенная форма СД. Выполнен забор крови на инсулин, С-пептид, также в рамках программы Альфа-Эндо биоматериал направлен на МГИ. Получены результаты С-пептида – резко снижены. По результатам телемедицинской консультации ребенок переведён в РДКБ им. Пирогова Н.И. В отделение ОРИТ РДКБ проводилась инфузионно-корректирующая терапия, в/в инсулинотерапия (инсулин лизпро), трансфузия компонентами крови, установлен сенсор суточного мониторинга глюкозы крови. После стабилизации состояния ребенок был переведен в эндокринологическое отделение, где была продолжена инсулинотерапия в виде подкожных инъекций. За время нахождения в отделение на фоне нормализации показателей гликемии проводилось постепенное снижение дозы инсулина до полной отмены. Выполнено обследование, аутоантитела отрицательные, таким образом исключён аутоиммунный диабет. Родителями ребенка самостоятельно выполнен хромосомный микроматричный анализ, результаты свидетельствовали в пользу наличия однородительской дисомии по хромосоме 6.

Получены результаты МГИ в рамках программы Альфа-Эндо: в гене ARMC5 во 2 экзоне обнаружен ранее не описанный в научной-медицинской литературе вариант нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии, приводящий к inserции 1 нуклеотида и сдвигу рамки считывания

Ребенок выписан из отделения без инсулинотерапии. В возрасте 3-х и 12 месяцев ребенок в динамике был госпитализирован в эндокринологическое отделение РДКБ г. Москва. При обследовании данных за нарушение углеводного обмена не выявлено: гликированный гемоглобин - 4,3%. В возрасте 3-х месяцев ребенку выполнена клиновидная резекция языка.

Заключение. Описанные случаи в литературе демонстрируют, что младенцы с 6q24-связанным НСД имеют транзиторную форму гипергликемии. Важно помнить, что у 50% младенцев с транзиторным НСД, связанным с 6q24, может позже трансформироваться в перманентную форму НСД. Таким образом, в настоящее время в Ставропольском крае наблюдаются два ребенка с НСД (перманентная и транзиторная формы).

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

Roza.atanesyan@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-010>

ПАЦИЕНТ С ИНТРАТИРЕОИДНО РАСПОЛОЖЕННОЙ КАРЦИНОМОЙ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Багирова Х.В., Салимханов Р.Х.

ГНЦ РФ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Введение: Карцинома околощитовидной железы – редкое злокачественное новообразование, обладающее эндокринной активностью. По разным данным, ее частота варьирует от 0,5 до 5% случаев первичного гиперпаратиреоза. Опухоль отличается структурными признаками инвазивного роста и характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом, зачастую сопровождаясь метастазированием и рецидивированием. Карцинома околощитовидной железы может быть выявлена как в типичной локализации, так и в других областях шеи, ретроэзофагального пространства, средостения, в тимусе, щитовидной железе. В связи с лимитированностью ресурсов предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований околощитовидных желез своевременная постановка диагноза часто затруднительна.

Клинический случай:

Пациент Д., 54 лет, обратился в НМИЦ эндокринологии в октябре 2022 г. с жалобами на общую слабость, утомляемость. В 2020 г. при УЗИ было выявлено образование правой доли щитовидной железы.

Впервые повышение паратгормона (66,7 пг/мл), гиперкальциемия (2,6 ммоль/л по альбумин-скорр. кальцию), гиперкальциурия (9,9 ммоль/л) были выявлены в октябре 2022 г. При УЗИ щитовидной железы от 14.10.2022 г.: V общ. - 10,7 см³, в правой доле в нижней трети по задней поверхности визуализировалось образование пониженной эхогенности р. 1,3x1,3x1,0 см (EU-TIRADS 4), в левой доле в нижней трети - образование р. 0,6x0,5x0,4 см (EU-TIRADS 2). При ТАБ узла правой доли щитовидной железы – Bethesda II. При исследовании ПТГ в смыве с пункционной иглы – 5000 пг/мл, образование было верифицировано как околощитовидная железа.

Из осложнений гиперпаратиреоза был подтвержден двухсторонний нефромикролитиаз, данных за патологию костной системы, эрозивно-язвенное поражение отделов желудочно-кишечного тракта получено не было.

31.02.2023 г. была проведено хирургическое удаление образования интратиреоидно расположенной правой нижней околощитовидной железы. Послеоперационный уровень паратгормона -13,1 пг/мл. Кальций ионизированный – 1,1 ммоль/л (1,03 – 1,29).

Согласно гистологическому исследованию особенности архитектоники послеоперационного материала соответствовали атипичному новообразованию околощитовидной железы. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определялась выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия ПТГ, очаговая потеря ядерной экспрессии парафибромина, экспрессия CD31 в эндотелии сосудов. Индекс пролиферативной активности Ki67 составлял 4,6%. Количество фигур митоза до 11 в 50 полях зрения при увеличении x400. Таким образом, гистологическая и иммунофенотипическая

картина новообразования свидетельствовали о карциноме околощитовидной железы.

Выводы: Для карциномы околощитовидной железы характерно более агрессивное течение и яркая клиническая картина, тем не менее, вышеописанный случай выходит за рамки современного представления о данной патологии, а именно: повышения альбумин-скорр. кальция более 3 ммоль/л, увеличение одного из продольных размеров образования более 3 см, превышение нормы паратгормона в 3 и более раз.

Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость концентрации усилий в области ранней предоперационной диагностики карцином околощитовидных желез, что существенно повлияет на тактику ведения пациентов, а также способствует раннему выявлению рецидивов заболевания и предотвращению последствий персистирующей хронической гиперкальциемии.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-116>

ФОСФОПЕНИЧЕСКАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТЕНОФОВИРА

Багирова Х.В., Хандаева П.М.

Введение: ВИЧ-инфекция является известной причиной вторичного остеопороза и снижения минеральной плотности костной ткани. Однако точный механизм развития костных осложнений у этих пациентов остается предметом исследований. Длительное применение тенофовира, нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, может способствовать развитию остеомалиции у пациентов с ВИЧ.

Клинический случай: Пациентка А., 49 лет, обратилась в НМИЦ эндокринологии с 10-месячной историей прогрессирующей, иммобилизирующей боли в спине, бедрах и лодыжках. Боль усиливалась при физической нагрузке, со временем передвижение стало возможным только при помощи трости. У пациентки 7 лет назад был диагностирован ВИЧ, была инициирована трехкомпонентная комбинация антиретровирусных препаратов, включающая тенофовир, ламивудин и долутегравир. Лабораторно отмечалось значительное снижение СКФ и протеинурия (0,25 г/л). Фосфаты в сыворотке крови были низкими (0,66 ммоль/л), щелочная фосфатаза - высокой (340 Ед/л), а 25-ОН-витамин D (68,4 нг/мл) и паратиреоидный гормон - нормальными. Тубулярная реабсорбция фосфатов составляла 93%. При боковой рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника выявлены компрессионные переломы позвонков на уровне L2-3 (27-29%) и начальные компрессии позвонков на уровне Th6-8,12. Согласно рентгеновской денситометрии отмечено значительное снижение минеральной плотности костной ткани в шейке бедра (-3,6 SD) и в поясничном отделе позвоночника (-2,6 SD) и лучевой кости (-3,4 SD). Мы диагностировали фосфопеническую остеомалицию, вызванную приемом тенофовира. Тенофовир был заменен на абакавир, начато лечение альфакальцидолом, после чего наступило быстрое улучшение симптомов. Боль в костях исчезла через несколько недель. Через 3 месяца пациентка смогла самостоятельно перевигаться. После прекращения приема тенофовира уровень фосфатов и щелочной фосфатазы в сыворотке крови нормализовался, а функция почек улучшилась.

Выводы: Лечение тенофовиром может значительно усугубить осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией в связи с развитием фосфопенической остеомалиции. В случае выявления остеопороза или ухудшения физической работоспособности необходимо повторно проанализировать лечение ВИЧ-инфекции. Мы хотели бы поднять вопрос актуальности данной проблемы и привлечь внимание к этому пока еще редкому осложнению приема тенофовира, относящегося к препаратам АРТ первого ряда, который входит в схему предпочтительной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Предполагаем, что данное осложнение может стать более распространенным в будущем ввиду широкого применения тенофовира.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-117>

НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ *CLCN5*

А.Р. Бенина¹, А.А. Колодкина¹, Н.А. Зубкова¹, М.А. Варичкина², О.Б. Безлепкина¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

²Сеченовский центр материнства и детства

Введение. Ген *CLCN5*, кодирует белок CIC-5, представляющий собой потенциал-зависимый хлоридный канал, который экспрессируется в эпителии почек и предотвращает потерю белка. Патогенные варианты в *CLCN5* приводят к развитию протеинурии, гиперкальциурии, нефрокальцинозу и/или нефролитиазу, которые являются симптомами X-сцепленной рецессивной болезни Дента 1 типа.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое исследование - секвенирование NGS панели «Рахитоподобные заболевания».

Описание клинического случая. Пациент И., 7 месяцев. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне стрептококковой инфекции и антибактериальной (а/б) терапии, 1-х родов на 35 неделе в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. При рождении: рост 52 см, вес 2920 г, Апгар 8/8 баллов. Наследственный анамнез: мочекаменная болезнь (МКБ) у мамы (после родов) и бабушки по п/л, у бабушки по м/л – хронический цистит, у бабушки по п/л - пиелонефрит.

В возрасте 1 мес. по назначению невролога получал холекальциферол 1500 МЕ/сут. ежедневно, в течении 21 дня. На этом фоне на плановом УЗИ почек заподозрен нефрокальциноз, симптом «белых пирамидок», холекальциферол был отменен. В анализах мочи неоднократно отмечались лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия. Госпитализирован в педиатрическое отделение с подозрением на инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП). При обследовании (1 мес. отмены холекальциферола): Са общ. - 2,72 ммоль/л, Са ион. - 1,3 ммоль/л, ПТГ - 0,69 пмоль/л, 25 (ОН) Д - 57,03 нг/мл, ЩФ - 543 ед/л, Р - 1,65 ммоль/л. Получал а/б терапию, исключен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. При обследовании в 5 мес. (3 мес. отмены холекальциферола) сохранялись гиперкальциемия до 2,68 ммоль/л, гиперкальциурия, снижение ПТГ до 0.5 пмоль/л, на фоне нормальных значений фосфора, креатинина, мочевины. Проводилось активное выпаивание, ребенок переведен на гидрализаты молочных смесей. Заподозрен синдром инфантильной идиопатической гиперкальциемии (мутация *CYP24A1*?). Однако по результатам молекулярно-генетического исследования панели «Рахитоподобные заболевания» - выявлен гемизиготный патогенный вариант с.941С>Т в гене *CLCN5*. На основании клинико-лабораторного исследования и совместного осмотра с генетиком ребенку установлен диагноз болезнь Дента 1 типа.

При обследовании в 7 мес.: Са общ., Р, креатинин, мочевина – норма, повышение Са ион. до 1,39 ммоль/л, ПТГ 1.1 пмоль/л, в анализах мочи нормокальциурия, протеинурия, УЗИ почек: синдром «белых пирамидок». Ребенок находится на динамическом наблюдении.

Заключение: Представленный клинический случай демонстрирует важность междисциплинарного подхода в дифференциальной диагностике нефрокальциноза у детей. Для установления верного диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического исследования.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-011>

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА *SACNA1C*. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А.В. Болмасова, С.А. Оленицкая, Э.А. Янар, С.Д. Михалина, А.А. Колодкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Ген *SACNA1C* кодирует субъединицу кальциевого канала Cav1.2, через который ионы кальция транспортируются в клетки и играют ключевую роль в способности клетки генерировать электрические сигналы. Каналы Cav1.2. обнаружены во многих типах клеток, особенно они важны для работы кардиомиоцитов, нейронов головного мозга, а также играют важную роль в регуляции секреции инсулина бета-клетками.

Используя секвенирование следующего поколения, мы выявили новый гетерозиготный вариант в гене *SACNA1C* у пациента с врожденным гиперинсулинизмом.

Клинический случай:

Пациентка В, родилась от преждевременных оперативных родов на 35 неделе гестации, в связи с преэклампсией у матери, с нормальными масса-ростовыми показателями (масса 2230г (SDS=-0,19), длина тела 48см (SDS=0,76)), оценка по шкале Апгар 8/8б. С рождения у пациентки отмечались дыхательные нарушения, персистирующие гипогликемии, требующие внутривенной дотации глюкозы.

Диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 1,4 ммоль/л инсулин 29,28 мкМЕ/мл). Из сопутствующих заболеваний выявлен стеноз клапана легочной артерии, нарушений сердечного ритма не отмечалось.

В возрасте, 1 месяца, в связи с сохраняющимися гипогликемиями переведена в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ребенок доставлен в тяжелом состоянии, с выраженными отеками, дыхательной недостаточностью. При поступлении диагностирован правосторонний субсегментарный ателектаз, переведена в отделение реанимации. Гипогликемия компенсировалась на терапии р-ром глюкозы со скоростью утилизации 5 мг/кг/мин. С учетом изменений по ЭХО-КГ (риск легочной гипертензии) была инициирована терапия октреотидом подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут с постепенным наращиванием до 15 мг/кг/сут.

После стабилизации состояния и перевода в соматическое отделение, в отсутствии признаков легочной гипертензии, инициирована терапия диазоксидом, на дозе 8,7 мкг/кг/сут отмечалась относительная компенсация заболевания (голодный промежуток 6ч, гликемия 4,95 ммоль/л, ИРИ- 1,37 мкЕ/мл), однако периодически возникали эпизоды постпрандиальных гипогликемий. Несмотря на терапию и скорректированный режим кормлений, после выписки у ребенка сохраняются редкие эпизоды гипогликемий.

По данным молекулярно-генетического исследования (секвенирование NGS панели «Сахарный диабет-Врожденный гиперинсулинизм») выявлен ранее не описанный вариант: протяженная дупликация в гетерозиготном состоянии сегмента 12 хромосомы включающей 44, 45, 46, 47 экзоны гена *SACNA1C*. Активирующие мутации в гене *SACNA1C* связаны с синдромом удлинённого интервала QT, синдромом Бругада и синдромом Тимоти (синдактилия, особенности фенотипа, удлинение интервала QT, расстройства аутистического спектра). Есть описания того, что гипогликемия может возникать у 36% пациентов с *SACNA1C*-ассоциированным синдромом Тимоти, что дополнительно указывает на роль *SACNA1C* в секреции инсулина и регуляции уровня глюкозы в крови. Также опубликованы единичные описания пациентов с ВГИ с фармакорезистентным течением заболевания и отсутствием нарушений сердечного ритма.

Заключение: Мы представили, редкий вариант ВГИ обусловленный дефектом гена *SACNA1C*. С учетом выявленной дефекта, пациентке, планируется провести расширенное кардиологическое обследование, а так же рассмотреть вопрос о назначении пробной терапии блокаторами кальциевых каналов (нифедипин).

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-012>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИО-ФАСЦИО-КУТАННОГО СИНДРОМА

С.П. Бондаренко, Н.Ю. Калинин

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Кардио-фасцио-кутанный синдром (КФКС) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся дисморфными чертами лица, умственной отсталостью, низким ростом и другими аномалиями, затрагивающими центральную нервную, сердечно-сосудистую, кожную, скелетно-мышечную и желудочно-кишечную системы. Распространенность во всем мире неизвестна, однако в Японии заболеваемость составляет примерно 1 на 810 000 человек. КФКС принадлежит к группе RAS-патий и вызван мутациями зародышевой линии в генах BRAF, MAP2K1, MAP2K2 или KRAS, которые кодируют компоненты RAS-митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Примерно 25% случаев КФКС вызваны вариантами MAP2K1 и MAP2K2. Мутации в MAP2K1 при КФКС усиливают экспрессию MEK1 и фосфорилирование ERK1, что приводит к постоянной активации сигнального пути MEK/ERK и, как следствие, к снижению секреции щелочной фосфатазы (ЩФ).

Описание клинического случая. Мальчик с первого года жизни наблюдается у невролога с диагнозом детский церебральный паралич. К детскому эндокринологу родители ребенка обратились в возрасте 2 лет 7 месяцев с жалобами на низкий рост 79 см (SDS -2,7). При обследовании были выявлены низкие уровни ИФР1 - 59,6 мкг/л и дважды ЩФ - 70,6 Ед/л и 71,6 Ед/л.

В возрасте 4 лет по месту жительства мальчику были проведены СТГ-стимуляционные пробы, по результатам которых была выявлена соматотропная недостаточность. Пациенту была инициирована терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР), которую он получал в течение 1 года 9 месяцев, на фоне чего отмечалась незначительная прибавка в росте. Мальчик был консультирован генетиком, был рекомендован полный анализ гена ALPL, в котором была выявлена гетерозиготная мутация C.571G>A, такая же мутация обнаружена у матери пациента. На денситометрии отмечалось снижение костной плотности (L1-L4) - 0,439 г/см². Установлен диагноз «гипофосфатазия» и назначена терапия «Асфотазой альфа», однако в связи с развитием аллергической реакции терапия была отменена.

Впервые пациент был обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 6,5 лет: рост 102,0 см (SDS -2,9); ЩФ: 89-132 Ед/л. Фенотипически обращало внимание: редкие вьющиеся волосы, низко-посаженные уши, широкая переносица, неправильная форма черепа за счет увеличения лобной части, неполные контрактуры коленных и локтевых суставов, эквино-плано-вальгусная деформация стоп, выраженная задержка психо-моторного развития. Учитывая мутацию гена ALPL в гетерозиготном состоянии, наличие аналогичной мутации у матери, отсутствие рентгенологических и стоматологических признаков гипофосфатазии, диагноз исключен. Снижение уровня ЩФ расценено, как вторичное к его основному состоянию. Пациенту было рекомендовано продолжение терапии рГР в дозе 0,04 мг/кг/сут.

С учетом особенностей фенотипа для уточнения причины заболевания была проведено секвенирование панели 23-х генов, ответственных за развитие синдромов Нунан и Leopard, выявлена гетерозиготная мутация с.389A>G в гене MAP2K1. Данная мутация описана как патогенная у пациентов с кардио-фасцио-кутанным синдромом. У родителей пациента мутация не выявлена. Верификация КФКС позволила объяснить клинические нарушения выявленные у пациента, терапия ГР была отменена, в связи с высоким риском онкопатологии у пациентов с RAS-патиями.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость проведения дифференциальной диагностики между RAS-патиями, в том числе КФКС, и гипофосфатазией.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-013>

МАКРОПРОЛАКТИНОМА У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА

Бондаренко С.П., Нагаева Е.В.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. Аденома гипофиза у детей является редким заболеванием с распространенностью 0.1 на 1.000.000 детского населения. Самым частым гистологическим типом аденом гипофиза у детей является пролактинома, размеры которой в большинстве случаев не превышают 10 мм (микропролактинома). Наличие макропролактиномы (размер более 10 мм) может быть связано с мутациями в генах MEN1 или AIP, для которых характерно более агрессивное течение заболевания.

Описание клинического случая. Девочка в возрасте 13 лет обратилась к врачу с жалобами на частые головные боли, сопровождающиеся рвотой, в связи с чем было проведено обследование. Клинически отмечались вторичная аменорея, частые головные боли с эпизодами рвоты; отсутствовали галакторея и увеличение массы тела. При проведении МРТ головного мозга выявлена аденома гипофиза размерами 18*25*28 мм с супра- и латероселлярным ростом. В гормональном анализе крови от 01.2021 - крайне высокий уровень пролактина (12600 мкМЕ/мл). Пациентке была назначена терапия бромкриптином с дальнейшим переходом на каберголин в дозе 1 мг в неделю.

По результатам молекулярно-генетического исследования в гене MEN1 выявлена ранее описанная в литературе патогенная мутация (HG38, chr11:64806266G>A, c.1015C>T) в гетерозиготном состоянии. Комплексное обследование не выявило других проявлений синдрома МЭН1.

При динамическом наблюдении уровень пролактина составлял от 949.4 до 5934 мМЕ/л, в связи с чем доза каберголина постепенно увеличивалась и достигла 4 мг в неделю в 10.2023 в возрасте 15 лет. Несмотря на увеличение дозы каберголина

до максимально переносимой, уровни как общего, так и биоактивного пролактина сохранялись высоким: 5005 мМЕ/л и 4494 мМЕ/л, соответственно, наблюдалось постепенное увеличение размеров пролактиномы. По данным МРТ головного мозга от 10.2023 размер образования составлял 24*26*25 мм, впервые отмечена деформация хиазмы и смещение ее влево и книзу. Офтальмологом сужение полей зрения не выявлено, однако в течение последующего 1 месяца девочка стала отмечать давящую боль в глазах.

Учитывая фармакорезистентное течение заболевания, наличие мутации в гене *MEN1*, деформацию хиазмы, жалобы на боль в глазах, коллегиально было принято решение о проведении оперативного лечения.

Трансназальная транссфеноидальная аденотомия (от 23.11.2023) не привела к достижению полной компенсации заболевания и нормализации концентрации пролактина (невозможность полного удаления образования), в связи с чем терапия каберголином была возобновлена. После операции дефицита тропных гормонов не наблюдалось.

Уровень пролактина от 21.12.2023 на фоне каберголина 2.5 мг в неделю оставался повышенным – 1583 мМЕ/л. Несмотря на это, наблюдалось исчезновение клинических проявлений заболевания, восстановление менструального цикла.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует редкое в педиатрической практике фармакорезистентное течение макропролактиномы при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1 типа с высокой вероятностью проведения лучевой терапии пролактиномы в дальнейшем, требующее регулярного динамического наблюдения для своевременного выявления присоединения других компонентов синдрома.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-014>

НЕДОСТАТКИ «КЛАССИЧЕСКОГО» АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА

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

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм (АЗЭГ) является редким заболеванием, особенно у детей. Частота встречаемости 0,7-2,4 на 1.000.000. Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) - самая частая причина развития АЗЭГ во всех возрастных группах. «Классический» алгоритм дифференциальной диагностики между АКТГ-эктопическим синдромом и БИК в настоящее время включает большую дексаметазоновую пробу (БДП), МРТ гипофиза с внутривенным контрастированием и относительно недавно появившийся метод - селективный забор из нижних каменистых синусов (СЗНКС). Вне зависимости от результата БДП, при выявлении микроаденомы (менее 6 мм), необходим СЗНКС, что ставит под сомнение целесообразность проведения в подобной ситуации двухдневного теста.

В данном клиническом случае рассматривается пациентка с БИК, у которой БДП выявила АКТГ-эктопию, однако результат СЗНКС подтвердил наличие БИК.

Описание клинического случая. Пациентка в возрасте 17 лет впервые обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в декабре 2023 с жалобами на перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, гирсутизм, вторичную аменорею, которые появились с февраля 2023 (с 16 лет). При обследовании по месту жительства выявлен повышенный утренний кортизол крови - 1129 нмоль/л (190-660), вечерний кортизол в слюне - 12,5 нг/мл (до 4,3) и утренний АКТГ - 46,6 пг/мл (7,2-63,3). Проведенный по месту жительства ночной тест с дексаметазоном обнаружил отсутствие снижения кортизола (657 нмоль/л в конце пробы), в связи с чем был заподозрен АЗЭГ.

При обследовании в ЭНЦ АЗЭГ был повторно подтвержден: высокие уровни АКТГ и кортизола крови утром (45,5 пг/мл и 1308 нмоль/л соответственно), нарушение суточного ритма продукции АКТГ (вечером 82,12 пг/мл) и кортизола (вечером 1555 нмоль/л), отсутствие подавления на ночном тесте с 1 мг дексаметазона (кортизол крови после пробы 1870 нмоль/л). На МРТ головного мозга были выявлены изменения в правом отделе аденогипофиза, которые могли соответствовать микроаденоме размерами 3,2*2,1 мм.

Значимого снижения кортизола крови в ходе БДП получено не было (снижение менее, чем на 50% - до 1098 нмоль/л), АКТГ-эктопический синдром не исключен, в связи с чем проведены МСКТ брюшной и грудной полостей, а также сцинтиграфия с октреотидом, не выявившие признаков гормонально-активных опухолей.

С целью верификации причины АЗЭГ выполнен СЗНКС, по результатам которого был получен максимальный градиент из кавернозных синусов, что свидетельствовало о БИК.

С учетом результатов обследования проведено трансназальное удаление эндоселлярной кортикотропиномы с положительным эффектом в виде развития в послеоперационном периоде вторичной надпочечниковой недостаточности (на 2-е сутки уровень кортизола – 86,8 нмоль/л, АКТГ – 7 пг/мл) и отсутствия дефицита других тропных недостаточностей.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует преимущества СЗНКС перед большой дексаметазоновой пробой при дифференциальной диагностике между АКТГ-зависимыми причинами ЭГ в случае отсутствия большой (> 6 мм) визуализируемой аденомы.

Контактное лицо: Бондаренко София Павловна, ординатор 2 года обучения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ
Телефон: +79660874070

E-mail: sofiyabondnrnimu@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-015>

ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ

Н. Н. Бочарникова¹, О. А. Трахтенберг²

¹ Центр детского здоровья «Алёнка», г. Владивосток

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

Цель

Описание трех клинических случаев резистентности к тиреоидным гормонам (ТГ).

Введение

Резистентность к тиреоидным гормонам – редкое наследственное заболевание, которое обусловлено сниженным ответом клеток-мишеней на передачу сигнала ТГ. Самой частой причиной нарушения чувствительности тканей к ТГ являются мутации в гене рецептора ТГ-бета (рТГ-β). Обычные клинические симптомы этого состояния включают зоб, синусовую тахикардию, дефицит внимания/гиперактивность/трудности обучения, низкорослость и нарушение слуха. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) остается нормальным или умеренно повышенным при различной степени повышения свободного тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3). В большинстве случаев у пациентов удается обнаружить мутацию в гене рТГ-β.

Описание клинических случаев

Пациент 1

Девочка 8 лет обследована детским эндокринологом в связи со случайно выявленной педиатром тахикардией. Объективно: зоб II степени, ЧСС 110-112 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт ст, дефицит внимания, плаксивость, эмоциональная лабильность, ожирение (SDS ИМТ = 2.17), высокорослость (SDS роста = 2.47, SDS ТН=1.08, SDS ТН cor.=1.39); Таннер 1 ст. По данным первичного обследования: ТТГ = 6.13 мМЕ/л (0,35 - 4,94); св.Т4= 27.55 пмоль/л (9 – 19); св.Т3= 4.28 пг/мл (1,88 - 3,18); ат к рТТГ=0,2 МЕ/л (0-1); ат ТРО=2.31 МЕ/л (0-5.61). Неоднократные повторные исследования в разных лабораториях были идентичными - неизменно высокие уровни св.Т4 и св.Т3 при нормальном или умеренно повышенном уровне ТТГ с отсутствием повышения уровня антител к ТПО и антител к рТТГ. Эхографически - увеличение суммарного объема щитовидной железы до 12.4 см³, эхоструктура диффузно-неоднородная, экзогенность снижена. Костный возраст соответствовал 11.5 годам. По данным МРТ головного мозга, гипофиза с контрастированием – данных за очаговые и структурные изменения гипофиза не получено. Учитывая отсутствие данных в пользу аденомы гипофиза и синдрома эутиреоидной патологии у пациентки была заподозрена резистентность к ТГ-бета. В гене THRB был выявлен вариант с. 1378G>A (p. Glu450Lys) в гетерозиготном состоянии, патогенный, описан (PMID: 35850606), что позволило окончательно подтвердить данный диагноз. Пациентка продолжает терапию β-блокаторами с эффектом под наблюдением кардиолога; детским эндокринологом проводится мониторинг текущего объема ЩЖ и степени тиреотоксикоза.

Пациент 2 и пациент 3 (монозиготные близнецы)

В возрасте 7 лет сестры были обследованы детским эндокринологом в связи со случайным выявлением зоба II ст. при профилактическом осмотре в сочетании с низкой успеваемостью, гиперактивностью и дефицитом внимания; тахикардия отсутствовала. При первичном обследовании были получены следующие результаты (пациентка 2/пациентка 3): ТТГ=20,8/17,5 мМЕ/л (0.2-3.2), св.Т4=32.2/30,5 пмоль/л (10-27), ат ТРО-1,986/1,948 МЕ/л (0-30); суммарный тиреоидный объем 6,2 см³/7,5 см³. В связи с клиническим эутиреозом, нормальными показателями физического развития изменения были расценены как возможная лабораторная ошибка и рекомендовано динамическое наблюдение. Далее пациентки к врачу не обращались в связи с хорошим самочувствием и повторно обследование было проведено в возрасте 12,7 лет в связи с увеличением зоба и трудностями в обучении; клинически сохранялся эутиреоз. По данным обследования предположен синдром резистентности к ТГ-β (пациентка 2/пациентка 3): ТТГ=11,4/7,55 мМЕ/л (0.2-3.2), св.Т4=31,3/29,31 пмоль/л (10-27), св.Т3=6,8/6,5 пмоль/л (2.3-6.9); ат ТРО-2,3/5,0 МЕ/л (0-30); суммарный тиреоидный объем 21,6 см³/16,5 см³; SDS роста = -1.2/-1.56 ; костный возраст 12.5 лет/12.5 лет; Таннер 2 ст./Таннер 2 ст. У обеих пациенток в гене THRB был выявлен вариант с. 946 G>A (p. A317T) в гетерозиготном состоянии, патогенный, описан (PMID: 27537566). Пациентки находятся под наблюдением, терапию не получают.

Заключение:

описанные клинические случаи повышают информированность о редкой патологии и дают представление о разнообразии ее клинических проявлений.

Ключевые слова: β-рецептор к тиреоидным гормонам, синдром резистентности к тиреоидным гормонам, ген THRB, зоб.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-016>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ И ЛИПОАТРОФИЧЕСКОГО ДИАБЕТА У ДЕВОЧКИ - ПОДРОСТКА

М. В. Будылина¹, И.Е. Егорова^{1,2}, Т.Ю. Максимова^{1,3}

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары
БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Чебоксары

Введение. Липодистрофии – это гетерогенная группа редких заболеваний с полной или частичной потерей подкожной жировой клетчатки (ПЖК), при отсутствии предшествующего голодания или катаболического состояния, сопровождаются метаболическими нарушениями: инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом (СД), жировым гепатозом и стеатогепатитом, дислипидемией, артериальной гипертензией. Специфический СД, развивающийся при липодистрофиях в результате нарушений адипогенеза, липидного и углеводного обменов, называется липоатрофическим диабетом.

Ключевые слова. Липодистрофии, дети, липоатрофический диабет.

Материалы и методы. Клинический случай генерализованной липодистрофии в сочетании с СД у девочки - подростка. Из анамнеза жизни: от 3 беременности (1 и 2 - выкидыши). Роды 1, самопроизвольные. Мр-2910 г, Др- 49 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. НПП - с задержкой, легкие когнитивные нарушения, наблюдается психиатром, обучается в коррекционной школе. Физически развита. С 10 лет отмечается резкое похудение. Наследственность отягощена по ожирению, инсулинзависимому СД, заболеваниям щитовидной железы. Анамнез заболевания: в 14 лет появились жажда, полиурия, слабость, гипергликемия максимально до 27 ммоль/л, глюкозурия, ацетонурия, гл.НБА1с 12,1%, КЩС без изменений. Объемно: Рост 152 см, вес 43 кг., SDS р=-1,41, ИМТ = 18,61, SDS имт=-0,43. Стигмы дизэмбриогенеза: неправильный прикус, сросшаяся мочка ушей, «готическое» небо, гипертелоризм сосков. Рельефная венозная сеть на конечностях, acantosis nigricans в аксиллярных областях, гиперпигментация верхних век. ПЖК отсутствует на туловище, в области лица, конечностях. Мышцы гипертрофированы, рельефны. Гепатомегалия (по УЗИ – жировой гепатоз). Щитовидная железа 0 ст. ПР: ВЗ молочные железы гипоплазированы, РЗ, mensis нет. Гипертрофия клитора. Лабораторно: патологии щитовидной железы и надпочечников не выявлено, ЛГ и ФСГ допубертатные, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня иммунореактивного инсулина до 27,2 мкМЕ/мл (норма 2,7-10,4), С-пептида до 2365 пмоль/л (норма 260-1730), маркеры аутоиммунного СД отрицательные. Секвенирование панели «Сахарный диабет - гиперинсулинизм» - патологии не обнаружено. В возрасте 16 лет: рост 155 см, SDSр=-1,2, вес 44кг. ИМТ=18,31, SDS имт = - 0,97. Сохраняются: отсутствие ПЖК, гепатомегалия (печень на уровне пупка), рельефность мышц, вен на конечностях, увеличение клитора, аменорея. Лабораторно: минимальный цитоллиз, выраженные изменения липидограммы: ХС 18,9, ТГ 14, ЛПНП 0,74, ЛПОН 6,36, ЛПВП 7,3 ммоль/л. На фоне лечения в условиях стационара: диета при СД, метформин 2 г в сутки, гларгин 10 Ед в сутки – отмечено снижение гликемии до 8-5,5 ммоль/л.

Результаты. Клинический диагноз: Генерализованная липодистрофия. Липоатрофический СД. Осложнения: Дислипидемия. Стеатогепатит. Первичная аменорея.

Заключение. Для установления этиологии заболевания необходимо продолжить молекулярно-генетический анализ различных форм липодистрофий методом секвенирования нового поколения.

Контактное лицо: Будылина Марина Валерьевна, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Телефон: +79196550057

E-mail: m-budylina2007@yadex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-018>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФРУКТОЗО-1,6-БИФОСФОТАЗЫ

М. В. Будылина¹, И.Е. Егорова^{1,2}, Т.Ю. Максимова^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

² ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

³ БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Введение. Дефицит 1,6-бифосфатазы - редкое аутосомно-рецессивное заболевание расстройства глюконеогенеза в результате мутаций в гене FBP1, характеризуется развитием лактатацидоза, кетоацидоза, гипогликемии и гепатомегалии. Приступы провоцируются в младенчестве и детстве при длительном голодании, во время интеркуррентного заболевания.

Ключевые слова. Гипогликемия, недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы.

Материалы и методы. Клинический случай недостаточности фруктозо-1,6-бифосфатазы у девочки 12 лет. Анамнез жизни: от срочных, самостоятельных родов с массой тела 3270 г, длиной 49 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, затяжной конъюгационной желтухой. В раннем возрасте отмечается задержка физического развития. НПП в норме. Наследственность не отягощена. Анамнез заболевания: в 1,3 года развивается клиника тяжелого острого гастроэнтерита, токсикоза с эксикозом 2 степени, анемии тяжелой степени. Рост 70 см, SDS роста = -3,16, масса тела 7810 г, ИМТ = 15,94, SDS имт = -0,98, синдром «кукольного лица». Выявлен гепатолиенальный синдром (печень на уровне пупка, селезенка +2,0 см). В анализах

- минимальный цитолиз, транзиторная гипергликемия 21 ммоль/л, декомпенсированный кетоацидоз, лактатацидоз. На фоне инфузионной терапии гликемия нормализовалась. Однократно отмечена гликемия 2,3 ммоль/л. Генетически исключен гликогенез 1 типа. В последующем наблюдаются эпизоды вялости, сонливости, рвоты, сопорозного состояния по утрам со снижением гликемии от 1 до 2,6 ммоль/л после длительного голодного промежутка, на фоне катаральных явлений, с развитием тяжелого метаболического ацидоза (рН до 6,78, ВЕ = до -33,5, повышением лактата 5-9,5 ммоль/л, кетонурией), увеличением печени, повышением АЛТ, АСТ, мочевой кислоты. Вне метаболического криза биохимические показатели в норме. В 3,1 года на основании анамнеза заболевания клинически заподозрена недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы. Данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено. В 8 лет проведен анализ 47 генов (панель «Гепатопатии»). В гене FBP1 (MIM 611570; RefSeg NM_000507) выявлена замена с.544G>T:p.Val182Phe в гомозиготном состоянии. Последнее ухудшение в 12 лет: утром выраженная слабость, гликемия 1,1 ммоль/л, накануне отмечены катаральные явления, плохой аппетит. По данным КОС – рН 7,18, лактат 16 ммоль/л, ВЕ = -17. Объективно: Рост 141 см, SDS роста = -1,36, масса тела 35 кг, ИМТ 17,6, SDS имт = -0,31. По органам без патологии. ПР: ВЗР2, менархе нет.

Результаты. Диагноз недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы, аутосомно-рецессивный тип наследования. Патогенный вариант унаследован от обоих родителей.

Заключение. Недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы необходимо исключать у детей раннего возраста с тяжелыми рецидивирующими кетотическими гипогликемиями и лактатацидозом. Методом диагностики заболевания является молекулярно-генетическое исследование гена FBP1.

Контактное лицо: Будылина Марина Валерьевна, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Телефон: +79196550057

E-mail: m-budylina2007@yadex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-019>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕ ЛЯ ШАПЕЛЯ

Т.В. Варламова¹, С.А. Маркова², Д.Д. Варламова¹

¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

²ГБУЗ РК «Городская поликлиника №4»

Введение. Синдром де ля Шапеля (синдром половой реверсии) является редкой хромосомной патологией, обусловленной кроссинговером между X- и Y-хромосомами в процессе мейоза, в результате одна или обе X-хромосомы содержат нормальный мужской ген SRY. Данный ген обуславливает дифференцировку яичек и детерминацию мужского пола. Распространённость данного синдрома составляет 1 случай на 20000-25000 новорожденных мальчиков. Синдром 46 XX инверсии пола характеризуется наличием мужского фенотипа, тестикулярной ткани при отсутствии Y хромосомы.

Ключевые слова: синдром половой реверсии

Материалы и методы. Доношенный мальчик от 1 беременности на фоне отягощенного акушерского анамнеза. В родах вакуум экстракция. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении 3000гр, длина 49 см. Наблюдался у невролога с Перинатальным поражением ЦНС., задержкой психомоторного развития. В 7 мес выставлен диагноз: ДЦП, спастический тетрапарез. Проведено кариотипирование: 46 XX, обнаружена транслокация фрагмента Y хромосомы, несущего фрагмент SRY (Yp11.3). Данное исследование выявило синдром 46 XX инверсии пола (тип 1). По данным СКТ головного мозга диагностирована частичная агенезия мозолистого тела.

Ребенок находится на диспансерном наблюдении у невролога, психиатра в связи с ДЦП, спастической диплегией. Парциальным когнитивным дефицитом. Общим недоразвитием речи.

С 12 лет отмечено увеличение грудных желез, признаки формирования гипергонадотропного гипогонадизма. По данным УЗИ гонад яички в мошонке, структура однородна, гипоплазированы. УЗИ малого таза выявлена предстательная железа.

По данным гормонального фона в 14 лет уровень тестостерона составлял 10 нмоль/л, ФСГ 38 мМЕ/мл, ЛГ 8,2 мМЕ/мл. На данном этапе в заместительной гормональной терапии пациент не нуждается. Требуется динамическое наблюдение для своевременного начала терапии.

Заключение. Благодаря выполненному генетическому исследованию данному пациенту поставлен редкий диагноз, что позволило персонализировать динамическое наблюдение и начать своевременную заместительную гормональную терапию.

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/EOAP2024-020>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ X-СЦЕПЛЕННОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

Т.В. Варламова,^{1,2}, Ильина Е.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск Россия

²ГБУЗ РК «Детская республиканская больница им. И.Н. Григовича»

Введение. X-сцепленный гипофосфатемический рахит (X-ГФР) является редким, генетическим, прогрессирующим заболеванием скелета, характеризующееся потерей фосфатов почками. Частота встречаемости составляет 1 случай на 20000-60000 человек. Причиной заболевания является мутация в гене PHEX, приводящая к избытку фактора роста фибробластов 23. Избыток фактора роста фибробластов приводит к потере фосфатов почками и снижению активности витамина D, что уменьшает всасывание фосфатов в кишечнике. Хроническая гипофосфатемия приводит к деформации нижних конечностей. в 70% случаев X-ГФР является семейной формой. X-ГФР наследуется по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой.

Ключевые слова: X-сцепленный гипофосфатемический рахит

Материалы и методы. Доношенный мальчик от 1 беременности на фоне отягощенного акушерского анамнеза. Роды путем кесарева сечения. Вес при рождении 3760, длина 51 см. По Апгар 9/9 баллов. Сидит с 6 мес, встает с 8 мес.

Наследственность: у мамы гипофосфатемический рахит (установлен в 4 года).

в 8 мес направлен к эндокринологу в связи с рахитической деформацией ребер, направлен на обследование в стационар. При объективном осмотре выявлены рахитические деформации скелета. В Биохимическом анализе крови выявлена гипофосфатемия (0,83 мкмоль/л), повышение уровня щелочной фосфатазы (2139 U/l), паратгормон 14,76 пнмоль/л (референс 0,68-9,39), кальций общий 2,37 ммоль/л. Гиперфосфатурия (тубулярная реабсорбция фосфатов снижена до TRP 75,6%). На рентгенограмме костей предплечья выявлено утолщение дистальных метафизов, блюдцеобразная деформация. Рентгенкартина соответствовала явлениям активного рахита. С 1 месяца жизни ребенок получал холекальциферол в дозе 1000 МЕ, с 8 мес 4000МЕ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование (панель генов «Рахитоподобные заболевания» (22 гена)). Выявлена протяженная делеция в гемизиготном состоянии, включающий 15 экзон гена PHEX.

с 10 мес инициирована терапия препаратом фосфорного буфера -калий двухосновный фосфат/натрий одноосновный фосфат дигидрат. Благодаря фонду «Круг добра», с 1 г 5 мес ребенок получает терапию препаратом Буросуаб из расчета 0,8 мг/кг массы тела каждые две недели (пероральные фосфаты и аналоги витамина D отменены). На данный момент терапия длится 1г 6мес. Отмечается значительное улучшение двигательной активности ребенка, особенно в первые 10 дней после инъекции, уменьшение деформации нижних конечностей, нормализация показателя фосфора крови.

Заключение. Своевременное генетическое исследование данному ребенку подтвердило диагноз X-сцепленный гипофосфатемический рахит в возрасте 10 месяцев. Благодаря фонду «Круг добра» данный пациент получает патогенетическое лечение с хорошим клиническим результатом.

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/EOAP2024-021>

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.П. Веселова, С.И. Малявская, Г.В. Корибицына

ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»

Введение. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа - орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной заболевания являются мутации гена AIRE, локализованном в локусе 21q22.3. Основными компонентами синдрома, являются кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность. Кроме основных, возможны аутоиммунные поражения других тканей: аутоиммунный оофорит/орхит с развитием гипогонадизма, аутоиммунные поражения щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа, гипоплазия зубной эмали, алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, гепатит, витилиго, кератопатия, дистрофия ногтей. Строгой закономерности в порядке возникновения симптомов нет. У большинства больных АПГС-1 манифестирует кандидозом, затем развивается гипопаратиреоз, вслед за которым формируется первичная надпочечниковая недостаточность.

Материалы и методы. В Архангельскую ОДКБ поступил мальчик 9 лет. Из анамнеза: с начала 2022 г. родители отмечают у ребенка утомляемость, снижение аппетита, дистрофическое изменение ногтей. Настоящее ухудшение с 06.22 г. выраженная слабость, снижение аппетита, при попытке накормить — рвота. Направлен на госпитализацию в ЦРБ, по дороге однократно приступ тонико-клонических судорог. Доставлен санрейсом в ОАРИТ АОДКБ. При поступлении состояние тяжелое, приступ тонических судорог с парезом взора вверх, после приступа оглушение, ШКГ 13-14 б. ЧСС 120 в мин. АД 110/70 мм.рт.ст. Обследован: гипонатриемия 110.9 ммоль/л, калий 4.76 ммоль/л, кальций 1.97 ммоль/л, КЩС метаболический ацидоз pH 7.25, BE -12.7, натрий 112 ммоль/л, калий 5.6 ммоль/л. Кортизол 26.1 нмоль/л (36.90-409.70), АКТГ не

исследован, 17ОНпрогестерон 0.55 нмоль/л (0.09-8.64), ренин > 1280 пг/мл. МСКТ надпочечников с контрастированием без патологии. Установлен диагноз острая надпочечниковая недостаточность неуточненная. Диф. диагноз между адренолейкодистрофией, туберкулезным поражением надпочечников, полигландулярным синдромом. Из анамнеза жизни известно, что состоит на «Д» учёте: у невролога, психиатра с Дз: резидуально-органическое поражение ГМ, ЗППР, дизартрия, у гастроэнтеролога с Дз: хронические запоры смешанного генеза (на фоне долихоколон, выраженной гипомоторной дисфункции кишечника, возможно короткой формы болезни Гиршпрунга, эмоциональной лабильности), на фоне терапии макроглобулином, достигнута компенсация. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. При объективном осмотре пациента SDS роста +0.59, SDS ИМТ 0.34, кожный покров суховат, очаг алопеции на затылочной области 0.5x0.5 см, ониходистрофия, слизистые чистые, половое созревание Таннер 1, щитовидная железа мягко-эластической консистенции. В лечении проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, коррекция гипонатриемии 10% - 3% р-ми натрия хлорида, инициирована терапия гидрокортизоном, флудрокортизоном, на фоне чего достигнута клиническая и лабораторная компенсация заболевания, выписан с Дз: Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Аддисонический криз (купирован).

В рамках госпитализации в НИИЭ эндокринологии в 09.22 г. установлен Дз – Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа на основании сочетания первичной надпочечниковой недостаточности, кожно-слизистого кандидоза, очаговой алопеции, синдрома мальабсорбции, подтвержден молекулярно-генетически – выявлена гомозиготная мутация R257X гена AIRE.

Заключение

Описанный нами клинический случай демонстрирует классическое течение АПГС 1 типа и свидетельствует о том, что дети с хроническим кожно-слизистым кандидозом подлежат тщательному обследованию, так как ранняя, доклиническая диагностика надпочечниковой недостаточности способствует своевременному назначению заместительной гормональной терапии, позволяя не допустить жизнеугрожающего состояния – острого адреналового криза.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-022>

SRY-ПОЗИТИВНЫЕ И SRY-НЕГАТИВНЫЕ СЛУЧАИ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Е.А. Ветчинкина¹, Е.С. Подшивалова¹, К.Г. Забудская¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЭ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) — распространенное хромосомное заболевание, встречающееся с частотой 1 на 2000-2500 новорожденных девочек; его этиология связана с полной или частичной моносомией X-хромосомы. Верификация диагноза проводится с помощью кариотипа (стандартного цитогенетического исследования). Женщины с СШТ, у которых присутствует генетический материал Y-хромосомы, подвергаются повышенному риску развития опухолей гонад, таких как гонадобластома и дисгерминома. Гонадобластома — опухоль дисгенетичных гонад с высоким потенциалом малигнизации; в 60% случаев она может дифференцироваться в инвазивную дисгерминому, а также в другие формы злокачественных опухолей. Около 90% пациентов с гонадобластомой имеют в генетическом составе материал Y-хромосомы. Поэтому обнаружение последовательности Y-хромосомы цитогенетическими и/или молекулярными методами у пациентов с СШТ имеет решающее значение. В положительных случаях показано проведение превентивной гонадэктомии.

Ключевые слова: SRY, синдром Шерешевского-Тернера

Материалы и методы. В исследование включено 107 пациенток с диагнозом СШТ (без Y-хромосомы в кариотипе), которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие гена SRY методом ПЦР и гель-электрофореза (материал - образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов венозной крови).

Результаты. После определения кариотипа пациенткам проводилась диагностика на наличие амплификации специфического продукта гена SRY. Среди анализируемых кариотипов 34 представляли собой различные мозаичные формы (примерно 32% случаев). В результате проведенного анализа были выявлены: 6 случаев 45,X (SRY+) и 101 случай (SRY-) (с моносомией X-хромосомы и различными мозаичными вариантами с преобладанием клона 45,X). Наличие гена SRY при кариотипе 45,X может объясняться наличием производной Y-хромосомы (деривата), что можно дополнительно детектировать с помощью методов хромосомного микроматричного анализа или FISH для уточнения произошедшей хромосомной аберрации и локализации транслокации гена SRY.

Заключение. Частота встречаемости 45,X (SRY+) в описанной группе пациенток с СШТ составила 5,6%, что согласуется с другими исследованиями. На основании представленных данных можно сделать вывод, что молекулярное исследование амплификации специфического продукта гена SRY показано при отсутствии Y-хромосомы по результатам стандартного цитогенетического исследования.

Контактное лицо: Ветчинкина Екатерина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЭ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Телефон: +7 (925)-905-73-78

E-mail: katevetchinkina@ya.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-023>

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ В ВЕРИФИКАЦИИ ТИПА СД У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.Ю.Власенко¹, Т.А.Юдицкая², Е.Б.Павлинова¹, Н.В.Юнгман², К.И.Каргаполова², П.В.Кузнецова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

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

Введение. Актуальность верификации типа сахарного диабета (СД) велика, поскольку помимо типичных форм существуют более редкие наследственные формы, отличающиеся от классических типов СД клиническим течением, тактикой лечения и прогнозом для пациентов

Материал и методы. Проанализировано 15 историй развития детей с MODY, находящихся на диспансерном учете в Областной детской клинической больнице (ОДКБ).

Результаты. За период с 2014 г. детям с диабетом в Омской области было верифицировано 3 подтипа MODY, 15 пациентам. Среди подтипов были выделены следующие формы: MODY2 - 66% (n=10), MODY3 - 20% (n=3), MODY5 - 14% (n=2). У троих пациентов был установлен диагноз неонатальный диабет.

Наиболее часто встречаются пациенты с диабетом MODY2, с мутацией в гене глюкокиназы (GCK), клинически значимыми критериями для которой являются: умеренная гипергликемия натощак и умеренное повышение уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ), гликированный гемоглобин (HbA1c) менее 8%, низкий риск микрососудистых осложнений.

Клинический случай.

Пациенту К., в возрасте 1,5 лет (2011г.) при плановом обследовании выявили повышение гликемии натощак 6,5 ммоль/л. Симптомов диабета не отмечалось, лабораторно инсулин в референсных значениях, С-пептид ниже нормы, HbA1c 5,8%, антитела к β-клеткам поджелудочной железы отрицательные, наследственность по сахарному диабету 1 типа (СД1) не отягощена. С диагнозом «нарушение углеводного обмена» и рекомендациями по питанию был выписан. На протяжении 7 лет у эндокринолога мальчик не наблюдался.

В возрасте 10 лет определена гликемия натощак 6,8 ммоль/л., в течение дня до 12,0 ммоль/л. При обследовании, в соответствии с критериями, был выставлен диагноз СД1, назначена инсулинотерапия базальным инсулином Деглюдек 2 ЕД, в динамике доза увеличена до 10 ЕД.

Через 6 месяцев от начала инсулинотерапии появились легкие гипогликемические состояния преимущественно в дневное время. В среднем зафиксировано 2 эпизода гипогликемии в неделю.

Учитывая невысокие цифры гликемии и склонность к гипогликемическим состояниям на небольшой дозе инсулина, было проведено молекулярно-генетическое обследование на базе «НМИЦ эндокринологии», г. Москва: секвенирование панели «Сахарный диабет- гиперинсулинизм» (27 генов). Заключение: В гене GCK (NM_000162.4) в 3 экзоне состоянии c.311_314dup, обнаружена вставка четырех нуклеотидов в гетерозиготном приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона p.H105Qfs*17 с глубиной покрытия 273x. Пациенту был выставлен диагноз диабет MODY2, была отменена инсулинотерапия, рекомендована диета №9 по Певзнеру. В настоящее время пациент без инсулинотерапии.

Заключение:

Верифицированная мутация ранее не описана. Описание клинических случаев расширяют представления о диабете типа MODY. Проведение молекулярно-генетического обследования дает возможность быстро изменить тактику терапии в соответствии с полученными результатами.

Контактное лицо:

Власенко Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ, 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/EOAP2024-024>

АТИПИЧНАЯ ФОРМА СИНДРОМА СИЛЬВЕРА-РАССЕЛА, АССОЦИИРОВАННАЯ С НОВОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ HMG2

Н.Н. Волеводз^{1,2}, З.С. Зюзикова¹, Е.А. Писарева¹, В.В. Шестерикова², К.Д. Кокорева^{1,2}, К.Г. Забудская¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Введение: Синдром Сильвера-Рассела (ССР) представляет собой клинически и генетически гетерогенное заболевание, ассоциированное с низким ростом, типичным лицевым гештальтом и асимметрией тела. Несмотря на наличие частых молекулярно-генетических нарушений при ССР (материнская однородительская дисомия хромосомы 7 и гипометилирование в регионе 11p15), около 40% пациентов в настоящее время остаются без верифицированного генетического диагноза. Определение молекулярной причины заболевания необходимо для эффективного лечения и медико-генетического консультирования семьи.

Материалы и методы: Пациентка М, 7 лет, родители обратились с жалобами на задержку роста и веса. Девочка от 2 бере-

менности, протекавшей на фоне задержки внутриутробного развития (ЗВУР), из двойни. Роды 2, путем кесарева сечения на 39 неделе гестации. При рождении масса тела 1820г (SDS массы тела: -3,3), длина тела 44см (SDS длины тела: -4,34), по шкале Апгар 6/8 баллов. Семейный анамнез не отягощен, рост матери 168см, рост отца 170 см, целевой рост 160,5 см, SDS целевого роста 0,08SD. Наличие других сопутствующих патологий родители отрицали. Девочка наблюдалась у эндокринолога по поводу задержки роста с рождения. Асимметрии туловища и типичных фенотипических особенностей, характерных для ССР, выявлено не было.

Результаты: На момент обращения девочка пропорционального телосложения, обращало на себя внимание наличие стигм дисэмбриогенеза: широкий выступающий лоб, клинодактилия V пальца, неправильный рост зубов. Рост 103,0см, SDS роста: -3,2, вес 13,8 кг, SDS ИМТ: -1,9, за последние полтора года выросла на 6,5 см. При обследовании костный возраст отставал от хронологического на 1 год, ИФР-1 - 103 нг/мл, дефицита других тропных гормонов гипофиза выявлено не было. Для определения однородительской материнской дисомии хромосомы 7 проведен микросателлитный анализ локусов критических районов 7q33-34 (D7S2202, D7S91824) и 7p12.1-12.3 (D7S2422, D7S2519). Для анализа аллель-специфического метилирования региона 11p15, включающего область контроля импринтинга H19/IGF2, проведена мультилокусная метил-чувствительная ПЦР (МЧ-ПЦР). У пациентки были исключены характерные молекулярно-генетические дефекты при ССР: однородительская дисомия хромосомы 7 материнского происхождения и гипометилирование в регионе 11p15.

В связи с отрицательными результатами данных исследований, родителям и девочке было проведено полноэкзомное секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови в формате «трио». У пациентки выявлен ранее не описанный в научно-медицинской литературе гетерозиготный вариант *de novo* NC_000012.2:g.65825359G>A (NM_003483.6: c.89G>A, p.(Gly30Asp)) в гене *HMGGA2*. Сегрегация в семье подтверждена секвенированием по Сенгеру.

Заключение: Внедрение расширенных методов генетического исследования (полногеномное и полноэкзомное секвенирование) значительно повышает диагностическую эффективность у пациентов с подозрением на ССР. Впервые выявленная моногенная причина ССР у данной пациентки позволила инициировать лечение соматотропном и провести медико-генетическое консультирование семьи.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-025>

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА КОФФИНА- СИРИСА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

Волеводз Н.Н.^{1,2}, Зюзикова З.С.¹, Кокорева К.Д.^{1,2}, Писарева Е.А.¹, Шестерикова В.В.^{1,2}

1. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Синдром Коффина-Сириса - редкое наследственное заболевание, диагностическими признаками которого является грубые черты лица, задержка роста и развития, гипоплазия или отсутствие ногтей и концевых фаланг на V пальцах рук и стоп. В мире описано всего 150 случаев заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования.

Цель: Описание клинического случая синдрома Коффина-Сириса (СКС) у ребенка 3 лет 10 месяцев.

Материалы и методы: Пациентка В, 3 года 10 месяцев, мама обратилась с жалобами на задержку психоречевого развития и роста с рождения.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от второй беременности посредством ВРТ (первая беременность аборт), первых сечения на 42 неделе гестации. При рождении масса тела 3300 г (SDS массы тела - 0,77), длина тела 53 см (SDS массы тела 1,18). По шкале Апгар - 8/9 баллов. На первом году жизни наблюдалась задержка психомоторного развития: голову держит с 6 месяцев, сидит с 8 месяцев, ходит с 1,5 лет. Родители близкородственный брак отрицают. Рост матери 171 см, рост отца 191 см, целевой рост - 173,5 см, SDS целевого роста 1,57SD. Девочка наблюдалась у педиатра и невропатолога по поводу задержки психоречевого развития.

Результаты: На момент обращения пациентка пропорционального телосложения. При осмотре обращало на себя внимание наличие стигм дисэмбриогенеза визуализировалась широкая переносица, густые брови, длинные ресницы, гипоплазия ногтя на дистальной фаланге V пальца, низкий рост волос. Рост - 95,0 см, SDS роста -1,6, вес - 14 кг, SDS имт - 0,12. При обследовании костный возраст отставал от паспортного на 1 год. Уровень тиреоидных гормонов, ИФР-1 соответствовал нормальным значениям. Учитывая клиническую картину заболевания девочке проведено полноэкзомное секвенирование: выявлен ранее не описанный вариант c.5127delA,p.A1a1710fs (NM_020732.3,hg19) в гене *ARID1B* в гетерозиготном состоянии.

Заключение: Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило выявить делецию c.5127delA,p.A1a1710fs (NM_020732.3,hg19) в гене *ARID1B* и предположить наличие СКС 1 типа. Для подтверждения необходимо провести молекулярно-генетическое исследование родителей для уточнения статуса варианта (унаследован или возник *de novo*).

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-026>

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА НУНАН

Волеводз Н.Н.^{1,2}, Зюзикова З.С.¹, Кокорева К.Д.^{1,2}, Писарева Е.А.¹, Шестерикова В.В.^{1,2}

1. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение: Синдром Нунан – редкое наследственное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются задержка роста, черепно-лицевые и скелетные аномалии, задержка интеллектуального развития разной степени выраженности, пороки сердца.

Материалы и методы: Мальчик Г, 3 года 2 мес., родители обратились с жалобами на отставание в росте, задержку нервно-психического развития. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии, первых родов путем кесарева сечения на 40-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3000 г (SDS массы тела – 1,34), длина тела при рождении 51 см (SDS длины тела 0,16). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие: голову держит с 6 месяцев, сидит с 8 месяцев, ходит с 1 года 2 месяцев. В возрасте 1,5 лет мальчику проведено хирургическое лечение крипторхизма, в 2,5 года – оперативное лечение птоза верхнего века. Проведено исследование кариотипа – 46, XY (нормальный мужской).

Результаты: При осмотре: Рост 87,2 см, SDS роста –2,52, вес 13,0 кг, SDS ИМТ 0,93. Фенотипические особенности: антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, короткая шея, деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков, низко посаженные уши. По данным ЭХО-КГ: полости сердца и крупные сосуды в пределах возрастной нормы; сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная; давление в легочной артерии не повышено (15 мм рт ст); клапаны сердца интактны; диагональная хорда левого желудочка. По данным УЗИ почек, надпочечников и забрюшинного пространства патологии не выявлено. Проведено генетическое исследование – массовое параллельное секвенирование полного экзона. В гене *PTPN11* (NM 002834.5) в 8 экзоне обнаружен гетерозиготный вариант (HG38, chr12:112477719A>G, c.922A>G), приводящий к аминокислотной замене р.Asn308Asp (rs28933386). Выявленный вариант был ранее описан как патогенный с активирующим эффектом при синдроме Нунан 1 с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM: 176876.0003).

Заключение: Представленный клинический случай демонстрирует классический фенотип синдрома Нунан, обусловленный патогенным вариантом в гене *PTPN11*. Наличие характерных признаков ускорило адресную ДНК диагностику. Верифицированный генетический диагноз пациента позволил определить прогноз заболевания и здоровья семьи.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-027>

ГЛИКОГЕНОЗ 1В КАК ПРИЧИНА ТЯЖЕЛОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННОГО

Гаврикова О.О., Янар Э.А., Болмасова А.В., Колодкина А.А.

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Гликогенозы – большая группа врожденных нарушений обмена веществ, при которых отмечается нарушение синтеза, мобилизации или распада гликогена. При наличии недостаточности ферментов, участвующих в обмене гликогена, приводящим как к дефектам глюконеогенеза, так и гликолиза, возникают эпизоды гипогликемии, вплоть до тяжелых, сопровождающихся судорогами, потерей сознания. Кроме того, в связи с избыточным накоплением гликогена с нормальной или патологически измененной структурой в различных органах, преимущественно в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках, развивается их недостаточность.

В зависимости от того или иного энзимного дефекта, а также от типа поражаемой ткани в настоящее время выделяют 15 типов гликогенозов. Наиболее часто встречается гликогеноз I типа (до 1 на 100.000 новорожденных), обусловленный недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз тип Ia) или микросомального транспортного белка T1 -- транслоказы глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз тип Ib), что приводит к накоплению гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Описание клинического случая. Пациентка К., от близкородственного брака, 3 срочных родов с нормальными росто-весовыми показателями, по шкале Апгар 8/9 баллов. С первых суток жизни отмечались эпизоды судорог, гипогликемий, диффузный цианоз. Проводилась инфузионная терапия растворами глюкозы с положительным эффектом. Гипогликемический синдром расценен как транзиторный. После выписки эпизодов судорог, потери сознания не отмечалось, гликемия в домашних условиях не контролировалась.

В возрасте 1 месяца жизни госпитализирована экстренно в тяжелом состоянии с подозрением на сепсис, стрептодермию, двустороннюю пневмонию. Во время госпитализации отмечалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ 126.8 Ед/л, АСТ 563.2 Ед/л), зафиксированы ежедневные многократные эпизоды гипогликемий до 0.6 ммоль/л. Определение уровня инсулина в крови не проводилось. Установлен диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм», инициирована терапия октреотидом в дозе 90 мкг/сут (18.75 мкг/кг/сут), на фоне чего удалось отменить инфузионную терапию растворами глюкозы. В возрасте 4 месяцев госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». По результатам пробы с голоданием (на фоне отмены терапии октреотидом) врожденный гиперинсулинизм исключен (на фоне гипогликемии 2,5 ммоль/л уровень инсулина 0,2 мкЕ/мл, С-пептида – 0,771 нг/мл).

В связи с сочетанием гипогликемий, выраженным повышением уровней триглицеридов (8.79 ммоль/л), холестерина (6,77

ммоль/л), печеночных ферментов (АСТ 211,4 Ед/л, АЛТ 153,5 Ед/л, ГГТ 707 Ед/л), а также выявленной на УЗИ гепатомегалии, стойкой нейтропении по общеклиническому анализу крови, наличию мышечной гипотонии и задержки психомоторного развития, у девочки заподозрено заболевание из группы болезней накопления гликогена. По результатам полноэкзомного секвенирования в 7 экзоне гена *SLC37A4* обнаружен вероятно патогенный вариант с.699С>G в гомозиготном состоянии, что подтвердило наличие у пациентки гликогеноза Ib типа.

В отделении отменена терапия октреотидом, увеличены объем и частота кормления, в рацион введены смесь и масло с содержанием среднепечечных жирных кислот, на фоне чего удалось достичь относительно стойкой эугликемии и нормализации б/х показателей, снижения уровня триглицеридов до 4,5 ммоль/л. С 8 месяцев жизни в рацион введен кукурузный крахмал с положительным эффектом.

Заключение: Гликогенозы являются редкой группой наследственных заболеваний, с широкой вариабельностью клинических проявлений, что приводит к поздней диагностике заболевания, несвоевременному началу диетотерапии и развитию тяжелых осложнений. Таким образом, важно исключать у пациентов с гипогликемическим синдромом наличие гликогеновой болезни и других нарушений обмена веществ.

Ключевые слова: гипогликемии, гликогеноз, гликогеновая болезнь, нарушения обмена веществ.

Контактное лицо: Гаврикова Оксана Олеговна, клинический ординатор НИИ Детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия

e-mail: lehavre@mail.ru

контактный телефон: 89772510697

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-028>

ЗАДЕРЖКА РОСТА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ ГЕНА *IL2RG*

О.Г. Галда, Л.С. Созаева, И.С. Чугунов

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение:

Нарушение чувствительности к гормону роста (ГР) может наблюдаться при первичных иммунодефицитах, связанных с некоторыми генами, участвующими в проведении внутриклеточного сигнала (*STAT5B*, *STAT3*, *IKKB*, *IL2RG*, *PIK3R1*). Ген *IL2RG* кодирует общую гамма-цепь, которая является субъединицей рецепторов различных интерлейкинов, мутации в котором приводят к тяжелому иммунодефициту. Предполагается, что рецептор гормона роста взаимодействует с общей гамма-цепью и мутации в гене *IL2RG* могут нарушать сигналинг с рецептора ГР. При данной форме иммунодефицита описаны случаи задержки роста с резистентностью к терапии препаратами ГР.

Описание клинического случая.

Пациент М., мужского пола, 11 лет 10 мес. Наследственность пациента неотягощена по иммунодефицитам, задержке роста и костной патологии. В 4 месяца жизни у ребенка диагностирована X-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (патогенный гомозиготный вариант с.865С>Т в гене *IL2RG*). В 6 месяцев жизни проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от матери, в 1 год 7 мес. - повторная ТГСК от неродственного донора вследствие отторжения трансплантата. Перед проведением трансплантаций проводилось кондиционирование: химиотерапия без облучения. После второй ТГСК родители отметили резкое замедление темпов роста. С 3 лет начала формироваться вальгусная деформация нижних конечностей. Пациенту был проведен временный медиальный гемиепифизиодез бедренных и большеберцовых костей для коррекции деформации ног. В 8 лет 8 мес. у пациента была уже выраженная задержка роста: рост 97.7 см, SDS роста -5.47, верхний сегмент 53.5 см, SDS верхнего сегмента -6.1, нижний сегмент 44.2 см, SDS нижнего сегмента -4.48. Стадия полового развития соответствовала Tanner 1, а костный возраст - 9 годам. У пациента отмечался сниженный уровень инсулиноподобного фактора роста -1 (ИФР-1) (87.9 нг/мл), данных за эндокринные нарушения и патологию кальций-фосфорного обмена не было получено. Рекомендована пробная терапия соматропином в дозе 0,045 мг/кг/сут. За 6 месяцев терапии пациент прибавил 1,9 см, уровень ИФР-1 повысился до 180.3 нг/мл, костный возраст соответствовал 11 годам. Доза соматропина была увеличена до 0,05 мг/кг/сут. В возрасте 11 лет 10 мес. рост мальчика составил 100.5 см, SDS роста -6.755, скорость роста 1.81 см/год. Стадия полового развития соответствовала Tanner 2, а костный возраст был равен паспортному, уровень ИФР-1 - 208 нг/мл. На максимальной дозе соматропина суммарная прибавка в росте за весь период лечения (1 год 8 мес.) составила 3 см при низко-нормальном уровне ИФР-1, не соответствующем получаемой дозе соматропина, что позволило думать о частичной резистентности к ГР.

По рентгенографии нижних конечностей ребенка были признаки метафизарной дисплазии, а также обращало на себя внимание нарушение пропорций сегментов тела. С целью исключения наследственной скелетной патологии проведено секвенирование экзома (ДНК из буккального эпителия): никаких патологических вариантов, помимо известного ранее варианта в гене *IL2RG*, не обнаружено. Учитывая необычный фенотип, запланировано проведение секвенирования генома. Учитывая отсутствие осложнений от терапии соматропином, выраженность задержки роста и отсутствие в настоящий момент других способов улучшения ростового прогноза ребенка, было рекомендовано продолжить соматропин в дозе 0.05 мг/кг/сут.

Заключение:

Описан случай выраженной задержкой роста у пациента с тяжелым наследственным первичным иммунодефицитом с не-

достаточным клиническим и биохимическим ответом на терапию препаратами гормона роста. Задержка роста у пациента может быть связана с несколькими факторами: 1. Наличие тяжелого иммунодефицита и последствий проведенных ранее ТГСК; 2. Резистентность к препаратам ГР вследствие мутации в гене IL2RG; 3. Возможная наследственная скелетная патология, поиск которой в настоящее время продолжается.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000045-4 «Генетическая персонафикация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-029>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МАККЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА

Галда О.Г., Созаева Л.С., Маказан Н.В., Карева М.А., Орлова Е.М., Чугунов И.С., Петеркова В.А.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение:

Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ) - орфанное заболевание, обусловленное постзиготическими активирующими вариантами гена GNAS.

«Классическая триада» клинических проявлений включает в себя моно/полиоссальную фиброзно-кистозную дисплазию (ФКД), пятна цвета «кофе с молоком» и гонадотропиннезависимое преждевременное половое созревание. Фенотип МОБ может дополняться неиммунным тиреотоксикозом и узлами щитовидной железы, гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ), гипофосфатемией, синусовой тахикардией, неонатальным гиперкортицизмом и другими компонентами.

Описание клинического случая:

Пациентка Д., женского пола, 12 лет, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». Диагноз девочке был установлен в возрасте 3.5 лет на основании клинической картины. Дополнительно проведено исследование гена GNAS методом NGS и обнаружен вариант R201C.

Пациентка имеет очень тяжелое течение заболевания с развитием множества компонентов и их осложнений:

- Пятна цвета «кофе с молоком» обнаружены с рождения, имеют множественный и сливной характер.
- На первом году жизни отмечалось телархе. В 2 лет 5 месяцев, впервые возникло менструалоподобное кровотечение и в последующем подтвержден гонадотропиннезависимый характер преждевременного полового развития за счет рецидивирующих эстроген-продуцирующих кист яичников. С 4 лет и 5 месяцев инициирована терапия антагонистами эстрогеновых рецепторов (фулвестрант), которая отменена в возрасте 11 лет 2 месяцев.
- С первых шагов с 11 месяцев у девочки отмечалась «утиная» походка. Первый перелом произошел в возрасте 4 лет. В последующем диагностирована ФКД большинства костей, осложненная множественными переломами и деформациями конечностей, развитием сколиоза 3 ст. Дисплазия костей черепа осложнилась сужением каналов зрительных нервов и компрессией левого зрительного нерва с быстро прогрессирующей потерей зрения, что потребовало нейрохирургического вмешательства в 10 лет 8 месяцев. У пациентки рецидивирующие синуситы в связи с облитерацией пазух носа кистозно-фиброзными массами. Крупное быстро прогрессирующее кистозное образование нижней челюсти также потребовало хирургического лечения в 11 лет 3 месяца.
- В 5 лет 3 месяца по результатам проведенного теста с глюкозой подтверждена гиперсекреция СТГ, инициирована терапия аналогом соматостатина длительного действия, которую девочка получает по настоящее время. Терапия осложнилась развитием вторичного гипотиреоза, назначен левотироксин натрия.
- С 3 лет 4 месяцев выявлен многоуловой зоб без тиреотоксикоза, выбрана наблюдательная тактика.
- Синусовая тахикардия, как самостоятельный компонент синдрома МОБ, диагностирована в 10 лет, назначена терапия β-блокаторами.
- В 5 лет 9 месяцев впервые выявлена гипофосфатемия, назначена терапия фосфатным буфером и альфакальцидолом. С 7 лет 10 месяцев терапия была отменена в связи с развитием нефрокальциноза, а в 11 лет возобновлена из-за прогрессирующей гипофосфатемии (0.81 ммоль/л)

Последнее обследование в НМИЦ эндокринологии в возрасте 12 лет. При осмотре обращает на себя внимание задержка роста, связанная с деформацией конечностей, позвоночника и преждевременным половым развитием (рост 128 см, SDS роста -3.01). Пациентка самостоятельно не передвигается, не стоит без поддержки. В лабораторных тестах увеличение маркеров костной деструкции: остеокальцин 300 нг/мл (11-43), Beta-Cross laps 1.93 нг/мл (0.3-0.57), щелочная фосфатаза 1340 Ед/л (141-460). На фоне двухнедельной отмены препаратов фосфатного буфера – выраженная гипофосфатемия (0.65 ммоль/л). В связи с прогрессирующим снижением фосфатов крови и известным механизмом развития данного компонента (гиперсекреция FGF23 очагами фиброзно-кистозной дисплазии костей) планируется рассмотреть вопрос о назначении терапии моноклональными антителами к FGF23 (буросумаб). По гиперсекреции СТГ, вторичному гипотиреозу пациентка компенсирована. По данным МРТ сужение каналов зрительных нервов без отрицательной динамики, острота зрения также без отрицательной динамики (OS=0.03 н.к, OD=1,0).

Заключение:

Нами представлен клинический случай крайне тяжелого прогрессирующего течения синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева с развитием большинства из возможных компонентов у 12-летней девочки. Ведение таких пациентов требует регулярного обследования в специализированных центрах и командной работы врачей разного профиля.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-130>

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ У ПАЦИЕНТА ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АТИПИЧНЫМ ВАРИАНТОМ СИНДРОМА ШМИДТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.О. Генералов¹, Т.Е. Ободзинская^{1,2}, Т.Р. Садыков¹, А.Н. Александренкова¹, А.М. Югай¹

¹клиника ПланетаМед, Москва

²ФГБНУ НЦПЗ, Москва

Введение. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) это редкая эндокринопатия, характеризующаяся поражением двух и более эндокринных желез с развивающейся гормональной недостаточностью. Среди описанных вариантов АПС наиболее частым считается 2 (синдром Шмидта) и 3 типы. АПС-2 включает аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и надпочечниковую недостаточность (НН). АПС-3 представляет собой сочетание патологии островкового аппарата поджелудочной железы (СД1) и щитовидной железы (АИТ/ДТЗ). Для АПС-2 и 3 характерна манифестация у взрослых, преимущественно у женщин старше 35 лет. АПС-1 характеризуется яркой клинической картиной с микозом слизистых и кожи, гипопаратиреозом, НН, чаще встречается у детей. Развитие же АПС-2 в детском возрасте считается редкостью, на наш взгляд, это можно объяснить полиморфизмом клинической картины синдрома и атипичным течением.

Описание клинического случая. Пациент М. 8 лет. Известно, что ребенок от физиологической беременности, раннее психофизиологическое развитие в пределах нормы. ДДУ посещал, в 7 лет пошел в школу, учеба давалась успешно. В середине учебного года переболел коронавирусной инфекцией, лечился дома, рекомендованную терапию проводили. На 5 сутки после выздоровления пожаловался на мышечную слабость, сонливость. Через несколько дней жалобы повторились, изменились эмоциональные реакции, головокружение, головная боль. В течение 3 недель после перенесенной инфекции - засыпал на уроке, отказывался отвечать, беспричинно плакал, выбегал из класса, перестал удерживать зрительный контакт, просил «не трогать и не обнимать», раздражительность и манипулятивное поведение. Физически - слабость, существенно снизился аппетит, потеря веса 2,5 кг. Однократно в школе - потеря сознания, осмотрен СМП - кожные покровы бледные, мраморные. На контакт идет неохотно, отказывается разговаривать, эмоционально нестабилен, обвиняет родных. После оформления отказа законного представителя в больницу не госпитализирован. Консультация невролога: данных за неврологическую симптоматику нет. Направлен на консультацию к психиатру с входным диагнозом «РАС (F84)?(F20)?». Отправлен психиатром на дообследование. Б/х крови: глюкоза 4,0ммоль/л. Инсулин 0,95мкЕД/мл, С-пептид 0,8нг/мл. Т4 12,1пкмоль/л, Т3 5,9пкмоль/л, ТТГ 4мкМЕ/мл, АТ-ТПО 900МЕ/мл, АТ-ТГ 10,4МЕ/мл. АКТГ 173пг/мл. АТ к надпочечникам, к инсулиновым рецепторам – положительно. Титр АНФ 2560. HCE 19,3мкг/л, s100 0,155мкг/л. В экстренном порядке госпитализирован в стационар, обследован эндокринологом, ревматологом. Получал ЗГТ. С первого дня введения гидрокортизона - нивелирование психопатологической симптоматики. В течение 2х недель ЗГТ при проведении противовоспалительного лечения – полная стабилизация психо-эмоционального статуса. Выписан домой с рекомендациями.

Заключение. В описанном случае пациент детского возраста после перенесенной вирусной инфекции выявляет ряд психо-неврологических феноменов с регрессом ранее приобретенных навыков, раздражительностью, непереносимостью нагрузок. Соматически клиническая картина пациента остается скудной. Атипичная картина полигландулярного синдрома привела к неоптимальному проведению дифференциального диагноза, в процессе которого пациент был направлен к врачам психо-неврологического профиля. При полном лабораторном обследовании стало очевидно, что состояние М. определяется грубым нарушением гормонального статуса. Отклонение от классического описания у пациента с АПС-2 определило отсутствие постановки правильного диагноза и соответственно назначение корректного лечения.

Контактное лицо: Александренкова Ангелина Николаевна, врач-биохимик, ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, клиника ПланетаМед, Москва, Россия
Телефон: +79954292377

E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-030>

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С X-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЕЙ: ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

И.В. Горяева, И.Г. Рыбкина, Е.Г. Кулакова

ГБУ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД) является наиболее распространенным пероксисомным наследственным заболеванием, затрагивающим представителей обоих полов. Частота рождаемости детей с данной мутацией 1 на 14700 новорожденных. X-АЛД - прогрессирующее состояние, которое включает первичную надпочечниковую недостаточность (ПНН), поведенческие, когнитивные и неврологические нарушения. Начало проявления первых симптомов варьирует от детского (4-8 лет) до подросткового возраста (11-21 год). В настоящее время в нашей стране не проводится повсеместный скрининг новорожденных на наличие мутации в гене *ABCD1* и диагноз X-АЛД устанавливается на основании первых клинических проявлений данного заболевания или наличия уже известной мутации у одного из сибсов семьи.

Описание клинических случаев

Мальчики А., 10 лет и Б., 8 лет наблюдаются в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Наследственный анамнез отягощен. У бабушки по материнской линии первый sibс умер до 1 года (причина неизвестна), второй sibс умер в 12 лет (отравление угарным газом?).

Пациент Б. от 3 беременности, протекавшей без осложнений. Брак не близкородственный. С трехлетнего возраста наблюдался логопедом с задержкой речевого развития.

Впервые поступил в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в отделение неврологии в сентябре 2023 г. с жалобами на нарастание двигательных нарушений, речевой функции и походки, быстрое истощение после физических нагрузок. Исходно жалобы появились в 2022 г. - у ребенка отмечались трудности в усвоении школьного материала, нарастала атаксия - к врачам не обращались. На основании клинических проявлений была предположена болезнь Вильсона-Коновалова. На МРТ головного мозга МР картина множественных симметричных очаговых изменений базальных ядер, мозолистого тела, свода, больших затылочных щипцов, ножек мозжечка, моста, продолговатого мозга, характерных для проявлений патологии метаболического генеза. Кольцо Кайзера-Флейшера на роговице не обнаружено. В лабораторных показателях крови: уровень натрия 135 ммоль/л, калия 4,9 ммоль/л, уровень меди в моче в норме, кортизол не исследовался. Генетиком были направлены в МГНЦ им.Бочкова для молекулярно-генетического исследования: выявлена мутация в гене *ABCD1* с.421 G>A (p.A1a141Thr). Повторно, с известной мутацией, мальчик экстренно госпитализирован в отделение эндокринологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». При осмотре физическое развитие без особенностей: рост 128 см, SDS роста: +0,19, вес: 25 кг, SDS ИМТ -0,33. Также обращала на себя внимание гиперпигментация кожных покровов (у старшего брата пробанда также наличие гиперпигментации кожных покровов, у младшей сестры пробанда гиперпигментации нет). В лабораторных анализах крови выявлен низкий уровень кортизола (утром) 195,12 нмоль/л (176-629), при повышенном уровне АКТГ >1250 пг/мл (0-46), ренин в положении лежа повышен 234,5 мкМЕд/мл (4,4-46,1), натрий 122 мМоль/л (135-145), калий 4,8 мМоль/л (3,5-5,1). Учитывая клинические проявления нарушения функции надпочечников — гиперпигментация кожных покровов, гипотония, брадикардия, слабость, электролитные нарушения, также изменения на МРТ головного мозга — симметричные зоны поражения базальных ядер, мозолистого тела, моста и продолговатого мозга, молекулярно-генетическое исследование (мутация в гене *ABCD1*) — установлен диагноз X-сцепленная адренолейкодистрофия, церебральная форма. Пациенту инициирована заместительная терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном. Для дальнейшего лечения мальчик был направлен в отделение трансплантации костного мозга (ТКМ), где донором выступала сестра пробанда. В посттрансплантационном периоде отмечалось повышение печеных трансаминаз: АЛТ 124 Ед/л (10-25), АСТ 77,9 Ед/л (20-38), гепатомегалия. В настоящее время пациент стабилен, отмечается улучшение общего самочувствия, регрессия гепатомегалии.

Пациент А. 10 лет, впервые обследован в 10 лет в связи с отягощенным наследственным анамнезом (у младшего sibса диагностирована церебральная форма X-АЛД). По результатам обследования выявлен высокий уровень АКТГ 76,4 пг/мл (0-46) без клинических проявлений ПНН, зоны и очаги патологического повышенного сигнала на МРТ головного мозга. Инициирована заместительная терапия гидрокортизоном. Проведено молекулярно-генетическое обследование - результаты в работе. Ребенку проводится подбор донора для ТКМ.

Заключение: X-АЛД является редкой патологией с широкой вариабельностью клинических проявлений, что может приводить к поздней диагностике заболевания, несвоевременному началу терапии, а именно поиска донора для ТКМ, и как следствие развитие тяжелых осложнений, что подчеркивает важность осведомленности смежных специалистов о клинических симптомах проявления данного заболевания и необходимости направления пациентов в центры многопрофильных стационаров при их выявлении.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-031>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ НЕТЕРТОНА

Гудис А.Д., Тихонович Ю.В., Иванникова Т.Е.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), СЦМид

Актуальность: синдром Нетертона (Netherton syndrome, NS) – это редкое мультисистемное аутосомно-рецессивно (AR) заболевание, характеризующееся нарушением процессов кератинизации. Заболевание связано с мутациями в гене *SPINK5* (serine protease inhibitor Kazal-type 5), кодирующим белок – ингибитор сериновых протеаз, участвующий в дифференцировке эпителия, противовоспалительных и антимикробных процессах.

NS был впервые описан французским дерматологом Фредериком Нетертоном (Frédéric Netherton) в 1958 году [1].

Частота заболевания приблизительно составляет 1 случай на 200 000–1 000 000 новорожденных, но может варьировать в различных этнических группах [2].

Классическая клиническая картина включает: острую и хроническую ихтиозоформную эритродермию (характеризуется сильным покраснением и шелушением кожи по всему телу, что может давать коже вид рыбьей чешуи), деформацию ногтей (толстые, грубые, вогнутые или выпуклые ногти, а также неправильную форму или рост), аномалии структуры волос (хрупкие, тонкие волосы или волосы с неправильной структурой, также может наблюдаться алопеция) и нарушение иммунной регуляции. [3]

Лечение NS направлено на облегчение симптомов заболевания, уменьшение риска осложнений и включает применение увлажняющих средств для кожи, топических кремов с кортикостероидами и т.д. Учитывая значительное психологическое воздействие заболевания на пациентов и их семьи, важна не только медицинская, но и психологическая поддержка.

Кроме того, для детей с NS характерна задержка роста, однако наличие соматотропной недостаточности и опыт применения соматропина у данных пациентов описаны в единичных зарубежных публикациях. [2]

Мы приводим первый в России клинический случай сочетания соматотропной недостаточности у пациента 3 лет с синдромом Нетертона.

Материалы и методы: Клинико-лабораторное обследование пациента проводилось в отделении детской эндокринологии Сеченовского центра материнства и детства (СЦМид), г. Москва.

Молекулярно-генетическое исследование проведено по месту жительства пациента.

Ключевые слова: Синдром Нетертона, ген *SPINK5*, ихтиоз, эритродермия, аномалии ногтей, аномалии структуры волос, СТГ-дефицит, соматропин.

Клинический случай: пациент 3 лет с диагнозом синдром Нетертона направлен на госпитализацию в отделение эндокринологии СЦМид с жалобами на прогрессирующее снижение темпов роста, задержку физического и речевого развития, сухость и шелушение кожных покровов, изменение структуры волос.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5 беременности (1 беременность – девочка 18 лет, с-м Нетертона; 2 беременность – выкидыш; 3 беременность – девочка, умерла на 5 сутки жизни – с-м Нетертона, ВПС; 4 беременность – мальчик, здоров), 4 родов путем Кесарева сечения. При рождении вес 3400 гр., рост 52 см. Родители пациента здоровы, брак – неродственный. Рост матери 151 см, рост отца 171 см, рост старшей сестры с синдромом Нетертона - 170 см. Целевой рост пациента - 167,5 см. (см. Рисунок 1)

Диагноз синдром Нетертона пациенту установлен при рождении, в 2 года подтвержден молекулярно-генетически. В гене *SPINK5* выявлена компаунд-гетерозиготная мутация с.2098G>T/c.2174dupG. Пациент неоднократно госпитализировался в КВД по месту жительства, где получал симптоматическую терапию (топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмоленты и т.д.) с кратковременным положительным эффектом. В 3 г пациент был впервые госпитализирован в отделение дерматологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом дупилумаб с положительным эффектом в виде уменьшения эритемы и интенсивности зуда. Учитывая выраженную задержку роста, данные литературы об эффективности терапии соматропином у пациентов с NS, для дальнейшего обследования пациент был направлен в отделение эндокринологии СЦМид. На момент поступления получал терапию: макрогол, дезал, атаракс.

При осмотре телосложение пропорциональное, рост 80 см (SDS -3,72), вес 9,3 кг (SDS ИМТ -4,37). На коже волосистой части головы – гипотрихоз. На коже лица, туловища и конечностей - генерализованная эритема, крупнопластинчатое шелушение, рассеянные эксориации, частично покрытые гемморагическими корочками.

В гормональном профиле - низконормальный уровень ИФР-1 - 51 нг/мл (SDS ИФР -1,4), данные за другие тропные недостаточности не получены. КВ соответствовал 2 годам по атласу TW20 (при ПВ - 3 года). По результатам МРТ головного мозга и гипофиза – патологии не выявлено.

Ребенку были проведены СТГ-стимуляционные пробы с L-ДОПА и инсулиновой гипогликемией, по результатам которой подтверждена соматотропная недостаточность (максимальный выброс СТГ составил 5,07 и 5,69 нг/мл соответственно). С согласия родителей рекомендована пробная терапия соматропином в стандартной дозе 0,033 мг/кг/сутки. В настоящее время на фоне терапии отмечается положительная динамика в виде увеличения скорости роста до 3,5 см за 1,5 месяца. Побочные эффекты, а также ухудшение кожного процесса не отмечены. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение для оценки темпов роста, костного возраста и динамики кожного процесса.

Заключение: данный клинический случай демонстрирует течение подчеркивает важность проведения дифференциальной диагностики причин низкорослости у пациентов с данным синдромом для выбора оптимальной тактики ведения. Для оценки эффективности и безопасности терапии соматропином у пациентов с синдромом Нетертона необходимо проведение исследований на большой группе пациентов

Список литературы.

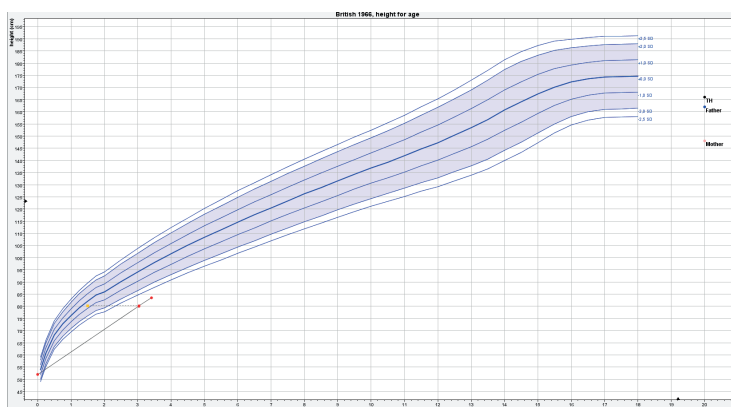


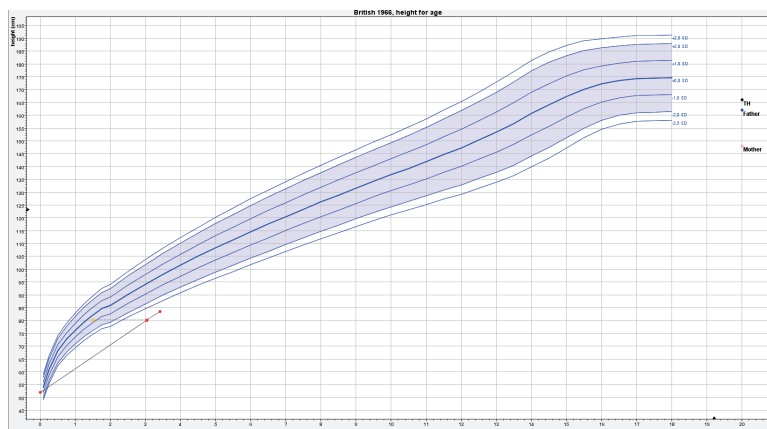
Рисунок 1. Кривая роста пациента с синдромом Нетертона.

1. Zhen-Rui Shi, Min Xu, Guo-Zhen Tan et al. A case of Netherton syndrome with mutation in *SPINK5* and *FLG*. *European Journal of Dermatology*, 2017, 27(5), 536–537. doi:10.1684/ejd.2017.3078
2. Banu Küçükemre Aydın 1, Firdevs Baş, Zeynep Tamay, Gürkan Kılıç, Ayşe Süleyman, Rüveyde Bundak, Nurçin Saka, Esen Özkaya, Nermin Güler, Feyza Darendeliler Netherton Syndrome Associated with Growth Hormone Deficiency. *Pediatric Dermatology*, 2013, 31(1), 90–94. doi:10.1111/pde.12220
3. Saleem HMK, Shahid MF, Shahbaz A, Sohail A, Shahid MA, Sachmechi I. Netherton Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2018 Jul 30;10(7):e3070. doi: 10.7759/cureus.3070. PMID: 30280066; PMCID: PMC6166913.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-032>

СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ НЕТЕРТОНА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Гудис А.Д.¹, Тихонович Ю.В.^{1,2,3}, Амбарчян Э.Т.⁴, Иванникова Т.Е.¹



¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва
³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, г. Москва
⁴НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ No2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Актуальность: синдром Нетертона (Netherton syndrome, NS) – редкое мультисистемное аутосомно-рецессивно (AR) заболевание, характеризующееся нарушением процессов кератинизации. Заболевание связано с мутациями в гене *SPINK5* (serine protease

inhibitor Kazal-type 5), кодирующим белок – ингибитор сериновых протеаз, участвующий в дифференцировке эпителия, противовоспалительных и антимикробных процессах.

NS был впервые описан французским дерматологом Фредериком Нетертоном (Frédéric Netherton) в 1958 году [1]. Частота заболевания составляет приблизительно 1 случай на 200 000–1 000 000 новорожденных, но может варьировать в различных этнических группах [2].

Классическая клиническая картина включает: острую и хроническую ихтиозоформную эритродермию (характеризуется сильным покраснением и шелушением кожи по всему телу, что может давать коже вид рыбьей чешуи), деформацию ногтей (толстые, грубые, вогнутые или выпуклые ногти), аномалии структуры волос (хрупкие, тонкие волосы или волосы с неправильной структурой, также может наблюдаться алопеция) и нарушение иммунной регуляции [3].

Лечение NS направлено на облегчение симптомов заболевания, уменьшение риска осложнений и включает применение увлажняющих средств для кожи, топических кремов с кортикостероидами и т.д. Учитывая значительное психологическое воздействие заболевания на пациентов, важна не только медицинская, но и психологическая поддержка семьи.

Характерным симптомом заболевания, затрудняющим социальную адаптацию и негативно влияющим на самооценку пациентов, является задержка роста. В доступной зарубежной литературе мы нашли несколько случаев диагностики СТГ-дефицита и успешного применения соматропина у пациентов с NS [4].

Цель: мы приводим первый в России клинический случай диагностики СТГ-дефицита и опыт назначения соматропина у пациента 3 лет с генетически подтвержденным синдромом Нетертона.

Материалы и методы: клиничко-лабораторное обследование пациента проводилось в отделении детской эндокринологии Сеченовского центра материнства и детства (СЦМид), г. Москва.

Молекулярно-генетическое исследование проведено по месту жительства.

Ключевые слова: синдром Нетертона, ген *SPINK5*, соматропин, СТГ-дефицит/

Клинический случай: пациент 3 лет с диагнозом синдром Нетертона направлен на госпитализацию в отделение эндокринологии СЦМид с жалобами на прогрессирующее снижение темпов роста, задержку речевого развития, сухость и шелушение кожных покровов, изменение структуры волос.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5 беременности (1 беременность – девочка 18 лет, NS; 2 беременность – выкидыш; 3 беременность – девочка, умерла на 5 сутки жизни – NS, ВПС; 4 беременность – мальчик, здоров, 5- настоящая), 4 родов путем Кесарева сечения. При рождении вес 3400 гр., рост 52 см.

Родители пациента здоровы, брак – неродственный. Рост матери 151 см, рост отца 171 см, рост старшей сестры с NS - 170 см. Целевой рост пациента - 167,5 см (см. Рисунок 1).

Диагноз синдром Нетертона пациенту установлен при рождении, в 2 года подтвержден молекулярно-генетически. В гене *SPINK5* выявлена компаунд-гетерозиготная мутация *c.2098G>T/c.2174dupG*. Пациент неоднократно госпитализировался в КВД по месту жительства, где получал симптоматическую терапию (топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмоленты и т.д.) с кратковременным положительным эффектом. В 3 г пациент был впервые госпитализирован в отделение дерматологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом дупилумаб с положительным эффектом в виде уменьшения эритемы и интенсивности зуда. Учитывая выраженную задержку роста, данные зарубежной литературы о возможной эффективности терапии соматропином у пациентов с NS, для дальнейшего обследования пациент был направлен в отделение эндокринологии СЦМид. На момент поступления получал терапию: макрогол, дезал, атаракс.

При осмотре телосложение пропорциональное, рост 80 см (SDS -3,72), вес 9,3 кг (SDS ИМТ -4,37). На коже волосистой части головы – гипотрихоз. На коже лица, туловища и конечностей - генерализованная эритема, крупнопластинчатое шелушение, рассеянные эксфолиации, частично покрытые гемморагическими корочками.

В гормональном профиле - низконормальный уровень ИФР-1 - 51 нг/мл (SDS ИФР -1,4), дефицит других гормонов гипопифиза не выявлен. Костный возраст (КВ) соответствовал 2 годам по атласу TW20 при паспортном возрасте - 3 года. По резуль-

татам МРТ головного мозга и гипофиза – патологии не выявлено.

Ребенку были проведены СТГ-стимуляционные пробы с L-ДОПА и инсулиновой гипогликемией, по результатам которых подтверждена соматотропная недостаточность (максимальный выброс СТГ составил 5,07 и 5,69 нг/мл соответственно). С согласия родителей рекомендована пробная терапия соматропином в стандартной дозе 0,033 мг/кг/сутки. В настоящее время на фоне терапии отмечается положительная динамика в виде увеличения скорости роста до 3,5 см за 1,5 месяца. Побочные эффекты, а также ухудшение кожного процесса не отмечены. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом для оценки темпов роста, КВ и динамики кожного процесса на фоне терапии. **Заключение:** наряду с сообщениями зарубежных коллег мы продемонстрировали недостаточную секрецию соматотропного гормона у пациента с синдромом Нетертона. Оценка эффективности и безопасности терапии соматропином у данной группы пациентов требует более длительного наблюдения и проведения исследования на большой группе пациентов.

Список литературы.

1. Sun, J. D., Linden, K. G. Netherton syndrome: A case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology*, 2006, 45(6), 693–697. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02637.x
2. Sarri C.A., Roussaki-Schulze A., Vasilopoulos Y. et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2016, 21(2), 137–152. doi:10.1007/s40291-016-0243-y
3. Herz-Ruelas M. E., Chavez-Alvarez S., Garza-Chapa J. I. et al. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disorders*, 2021, 7(5), 346–350. doi:10.1159/000514699
4. Aydin B. K., Baş F., Tamay Z., et al. Netherton syndrome associated with growth hormone deficiency. *Pediatric Dermatology*, 2013, 31(1), 90–94. doi:10.1111/pde.12220

Рисунок 1. Кривая роста пациента с синдромом Нетертона.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-033>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА Ia ТИПА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л.В. Дитковская¹, О.И. Марьина¹

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Псевдогипопаратиреоз Ia типа (наследственная остеодистрофия Олбрайта) представляет собой орфанное заболевание, проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обусловленное резистентностью органов-мишеней к паратиреоидному (ПТГ) и другим гормонам, что определяет полиморфизм клинических проявлений. Резистентность к ПТГ и другим гормонам связана с нарушением активности α -субъединицы G-белка вследствие дефекта гена *GNAS* и эпигенетических сдвигов.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз Ia типа, наследственная остеодистрофия Олбрайта, врожденный гипотиреоз, ген *GNAS*, сахарный диабет 1 типа.

Материалы и методы. Мальчик 12 лет с псевдогипопаратиреозом Ia типа, подтвержденным результатами молекулярно-генетического исследования. Период наблюдения за пациентом 12 лет.

Результаты (описание клинического случая). Мальчик от 1 беременности, родился в срок, путем кесарева сечения. Масса при рождении 3800 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 б. При объективном осмотре новорожденного выявлено диспропорциональное телосложение, внутрикожные кальцификаты в поясничной области с цианотичным оттенком кожи над ними, плотные отеки конечностей и лица. По результатам неонатального скрининга диагностирован врожденный гипотиреоз, назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия.

В возрасте 2,5 лет отмечено появление новых подкожных кальцификатов. По результатам лабораторного обследования зафиксирован высокий уровень паратиреоидного гормона 201,4 пг/мл (N 12,0 – 95,0), сопряженный с нормальным уровнем кальция 2,55 ммоль/л (N 2,10 – 2,75) и фосфора 1,68 ммоль/л (N 0,74 – 1,75). Назначена терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D.

Учитывая значительное повышение уровня ПТГ, у ребенка с ранее диагностированным врожденным гипотиреозом и подкожными кальцификатами заподозрена наследственная остеодистрофия Олбрайта. Проведено молекулярно-генетическое исследование по программе «Альфа-Эндо» по результатам которого в гене *GNAS* обнаружена гетерозиготная нонсенс-мутация *de novo* с.1024C>T (p.Arg342X).

В возрасте 5 лет у пациента диагностирован сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный генез подтвержден результатами иммунологического исследования. Назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, в последующем переведен на инсулинотерапию методом помпы. Контроль суточной гликемии осуществляется с использованием непрерывного flash-мониторирования.

В настоящее время мальчик получает заместительную гормональную терапию левотироксином натрия 75 мкг/сутки (ТТГ 1,03 мкМЕ/мл; Т4св. 15,2 пмоль/л) и препараты активных форм витамина D – альфакальцидол 0,25 мкг 3 раза/сутки (Са 2,38 ммоль/л; P 1,62 ммоль/л). Сахарный диабет компенсирован (HbA1c - 7,6 %), ввиду высокой комплаентности пациента и его родителей.

Заключение. Ранняя диагностика компонентов заболевания, полная верификация диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования, а также высокая комплаентность пациента позволяет снизить риск развития тяжелых осложнений и повысить качество жизни.

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/EOAP2024-034>

СИНДРОМ ДОНАХЬЮ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л.В. Дитковская, О.И. Марьяна

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Синдром Донахью (лепречаунизм) - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с вариантами в гене рецептора инсулина (*INSR*), характеризующееся выраженной инсулинорезистентностью, развитием неонатального сахарного диабета, наличием признаков гиперандрогении, макрогениализма, отсутствием подкожной жировой клетчатки, задержкой роста, множественными пороками и микроаномалиями развития.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, синдром Донахью, ген *INSR*, инсулинорезистентность, поликистоз яичников.

Материалы и методы. Девочка с синдромом Донахью, ассоциированным с гомозиготным вариантом в гене *INSR*. Период наблюдения за пациентом 5 месяцев.

Результаты (описание клинического случая). Девочка от беременности, протекавшей на фоне хронической плацентарной недостаточности. Родилась на сроке 40 недель, путем кесарева сечения, весом 1760 г (-3,57 SDS), длиной 45 см (-1,93 SDS). Ребенок от близкородственного брака. С рождения были выявлены макроцефалия, выраженные признаки лицевого дисморфизма, напоминающие «лицо эльфа», диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей, пупочная грыжа, мышечная гипотрофия, постоянное вправляемое выпадение слизистой прямой кишки. Кроме того, у пациентки наблюдалось телархе, оволосение лобковой области и подмышечных впадин, макрогениализм, гипертрофия клитора, acanthosis nigricans, гипертрихоз.

В возрасте 1 месяца выявлена гипергликемия (максимальный уровень глюкозы крови 30 ммоль/л), потребовавшая назначения инсулинотерапии. При суточном мониторинговании была отмечена выраженная вариабельность гликемии от 1,7 до 22,0 ммоль/л. В дальнейшем по данным гормонального исследования крови зарегистрировано повышение уровней инсулина 302,0 мкМЕ/мл (N 2,0-25,0) и с-пептида >16,0 нг/мл (N 0,5-3,2), в связи с чем ребенок был переведен на терапию метформин (70 мг/кг/сутки, в 4 приема), после которого была достигнута стабилизация гликемии в пределах целевого диапазона.

Учитывая выраженные признаки гиперандрогении проведено дополнительное гормональное исследование: 17-ОН-Р 1,90 нг/мл (N 0,1-3,1), тестостерон 0,92 нмоль/л (N 0,03-0,17), андростендион 23,4 нмоль/л (N 0,3-5,0). По данным МСКТ визуализированы гигантские мультифолликулярные яичники. В связи с развитием синдрома внутрибрюшного напряжения, вследствие увеличения яичников, болевым синдромом, уменьшением объема съедаемой пищи была выполнена супраумбиликальная минилапаротомия, пункция кисты яичника справа и резекция обоих яичников.

Принимая во внимание наличие у ребенка множественных микроаномалий и пороков развития, неонатального сахарного диабета, ассоциированного с гиперинсулинемией, признаков гиперандрогении, макрогениализма, мультифолликулярных яичников было проведено кариотипирование (кариотип 46 XX). Выполнен молекулярно-генетический анализ, по результатам которого обнаружен патогенный гомозиготный вариант в гене *INSR* с.G839A (p.Cys280Tyr), ассоциированный с развитием синдрома Донахью.

Заключение. Ранняя верификация синдрома Донахью позволяет выбрать оптимальную тактику ведения пациента и снизить риск развития тяжелых осложнений.

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/EOAP2024-035>

СИНДРОМ ФЕЛАН-МАКДЕРМИД. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л.В. Дитковская, О.И. Марьяна

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Синдром Фелан-МакДермид (СФМ) или делеции 22q13 относится к орфанным генетическим заболеваниям, из группы микроделеционных синдромов, клинически проявляющийся задержкой психомоторного развития, отсутствием или выраженной задержкой речи, гипотонией, расстройством аутистического спектра, множественными микроаномалиями развития, а также поражением эндокринной и других систем организма.

Ключевые слова: синдром Фелан-МакДермид, 22q13 хромосома, микроделеционный синдром, ожирение, гипотиреоз.

Материалы и методы. Мальчик 3,5 года с синдромом Фелан-МакДермид, обусловленным делецией 22q13 хромосомы. Период наблюдения за пациентом 1 год.

Результаты (описание клинического случая). Мальчик от 1 беременности с отягощенным интранатальным анамнезом (преждевременное излитие околоплодных вод, дистресс плода). Родился на сроке 40 недель, путем кесарева сечения, весом 2 800 г, длиной 50 см. С первого месяца жизни отмечалась прогрессирующая прибавка веса и ускорение темпов линейного роста. В возрасте 1,5 лет диагностировано морбидное ожирение, заподозрен синдром Прадера-Вилли, в связи с чем было проведено молекулярно-генетическое исследование (МГИ), по результатам которого делеции района q11.2 – q12 в гомологах хромосомы 15 выявлено не было. Также из анамнеза известно, что мальчик наблюдается неврологом с задержкой психического развития (отсутствием экспрессивной и задержкой импрессивной речи).

В возрасте 2 лет 7 месяцев впервые был обследован в эндокринологическом отделении. На момент поступления в стационар рост 100.5 см (SDSроста +2.18), вес ребенка 33 кг, ИМТ 32.67 кг/м² (SDСИМТ +10.59), выражена подкожно-жировая клетчатка с распределением по абдоминальному типу. При физикальном осмотре выявлены гиперпигментация кожи в области шеи (acanthosis nigricans), выраженная мышечная гипотония, а также множественные микроаномалии развития (короткая запястная переносица, гипертелоризм, эпикант, деформированные ушные раковины, клинодактилия V пальцев кистей). По данным обследования выявлено повышение уровней инсулина 19.5 мкЕД/мл (N 2.0 - 10.0) и с-пептида 9.0 нг/мл (N 0.5 - 3.2), а также диагностирован субклинический гипотиреоз ТТГ 6.80 - 7.88 мкМЕ/мл (N 0.34 - 5.6), Т4св. 8.8 – 9.6 нмоль/л (N 7.9 - 14.4). Учитывая прогредиентный характер течения ожирения и наличие высокого риска развития нарушений углеводного обмена пациенту была начата терапия метформин (250 мг/сутки); с целью коррекции гипотиреоза назначен левотироксин натрия 25 мкг/сутки.

Принимая во внимание наличие у ребенка множественных микроаномалий развития, морбидного ожирения, сопряженного с гиперинсулинемией, гипотиреоза, тяжелой задержки психо-речевого развития был проведен MLPA-анализ (multiplex ligation-dependent amplification), по результатам которого обнаружена гетерозиготная делеция одной из двух проб локуса 22q13.33, включающая ген SHANK3. Диагностирован синдром Фелан-МакДермид.

В настоящее время на фоне терапии метформин достигнуты референсные значения инсулина 17.21 мкЕД/мл (N 2.0 - 25.0) и с-пептида 1.94 нг/мл (N 1.0 - 4.8). В течение последних 3 месяцев прибавок в весе отмечено не было, гипотиреоз компенсирован (ТТГ 1.66 мкМЕ/мл, Т4св. 11.42 нмоль/л).

Заключение. Ранняя верификация СФМ и персонифицированная тактика ведения пациента позволит снизить риск развития тяжелых осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и их родственников.

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/EOAP2024-036>

ОШИБКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО ИЛИ ФЛЕШ-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ (НМГ ИЛИ ФМГ) И ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ, С НИХ ПОЛУЧЕННЫХ

Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н.

ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. За последние пять лет применение систем ФМГ и НМГ прочно вошло в клиническую практику. Согласно паспорту федерального проекта по борьбе с сахарным диабетом, в 2025 году во всех регионах 85% детей с СД 1 типа в возрасте от 4 до 17 лет включительно будут обеспечены системами НМГ. Непрерывный мониторинг глюкозы достаточно удобен для ребенка и родителей, так как исключает необходимость в постоянных болезненных проколах пальцев для взятия крови. Программное обеспечение для НМГ представляет большие возможности для анализа средней гликемии, времени в целевом диапазоне, выше и ниже целевого диапазона за заданный временной отрезок. Однако, у многих пациентов, родителей, врачей возникают вопросы относительно точности систем НМГ и правильной интерпретации представленных результатов.

Цель исследования: ознакомить специалистов с возможными проблемами, которые могут возникнуть при использовании НМГ и интерпретации полученных результатов.

Материалы и методы: анализ результатов мониторинга глюкозы детей и подростков с СД 1 типа, госпитализированных в ДОСД в период 2018-2024 годов.

Результаты:

1. Неправильное хранение датчиков. Рекомендовано их хранение при адекватной температуре, от 4 до 25 С°. Неоднократно имели место ситуации, когда в результате замораживания датчика, показатели радикально расходились с данными глюкометра.
2. В случае активных занятий спортом, плаванием, особенно прыжками в воду, датчик рекомендуется дополнительно заклеивать пластырем или тейпом.
3. Датчик измеряет глюкозу не в крови, а в межклеточной жидкости, поэтому всегда есть некоторое расхождение результатов измерения по датчику и по глюкометру. Для Freestyle libre 1- средняя абсолютная относительная разница MARD («процент ошибки») составляет 11,4% в сравнении с результатами референтных тестов на уровень глюкозы в капиллярной крови, что является вполне приемлемым результатом. В случае гипо или гипергликемии по данным датчика рекомендуется проконтролировать уровень глюкозы по глюкометру. Для Guardian Connect MARD составляет 10,5%. Для Freestyle Libre 2 MARD составляет 9,3%, и в этом случае контроль гликемии по глюкометру не требуется.
4. Многие пациенты пытаются продлить срок службы датчика специальными программами. Не рекомендуется этого делать, так как официально срок датчика 14 дней, а дальше его точность быстро снижается. Кроме того, длительное ношение датчика на одном месте более 2 недель может привести к инфицированию места установки.
5. Память самого датчика Freestyle libre составляет 8 часов. Если пациент не сканировал датчик более 8 часов, то на графике будут разрывы, т.е. пропущенная информация об уровне глюкозы. Поэтому рекомендуется сканировать датчик чаще.
6. Для оценки гликемического профиля рекомендуется выбирать период не менее 14 дней.
7. При интерпретации полученных данных следует учитывать процент времени, в течение которого НМГ был активен. Если это время менее 70%, то данные не достоверны.
8. Согласно рекомендациям ISPAD 2022 года, время в целевом диапазоне 3,9-10 ммоль/л должно быть не менее 70%.
9. Время ниже целевого диапазона 3,9 ммоль/л не должно превышать 4%, время ниже 3,0 ммоль/л не более 1%.
10. Для полноценного анализа, пациентам рекомендовано отмечать в своем приложении на телефоне все эпизоды введения инсулина с указанием количества, все эпизоды приема пищи с указанием количества, а также другие факторы, которые влияют на уровень гликемии (физические нагрузки, заболевание, стресс и т.д).
11. Вариабельность уровня глюкозы не должна превышать 36%.

Выводы: системы НМГ и ФМГ являются чрезвычайно полезным инструментом, позволяющим добиться целевых значений гликемии у большинства пациентов при условии адекватного самоконтроля и правильной интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, система непрерывного мониторинга глюкозы, система флэш-мониторинга глюкозы, ФМГ, НМГ.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-037>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ KCNJ11: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ

Еремина И.А., Бессонова А.В., Лаптев Д.Н.

Введение: активирующие мутации гена KCNJ11 являются частой причиной неонатального сахарного диабета (СД) с возможным возникновением неврологических осложнений в виде DEND синдрома (сочетание неонатального СД с задержкой развития и эпилепсией). Значительно реже они могут вызывать развитие СД в более позднем возрасте, классифицируемого как KCNJ11-MODY. Ген KCNJ11 кодирует Kir 6.2 субъединицу АТФ-зависимого канала бета-клеток. По данным литературы, большинство пациентов с СД, ассоциированным с мутациями в гене KCNJ11, могут быть успешно переведены с инсулинотерапии на терапию препаратами сульфонилмочевины с улучшением показателей гликемического профиля и регрессией неврологических отклонений при их наличии.

Цель: описание клинического полиморфизма СД, ассоциированного с мутацией в гене KCNJ11, у членов одной семьи.

Результаты:

Пациентка М, 3 месяца. Девочка от 2 беременности, протекавшей на фоне инсулинзависимого СД, от 2 срочных родов. При рождении вес 2900 г, рост 52 см. В возрасте 3х недель при контроле гликемии в домашних условиях в связи с СД у матери и сибса выявлена гипергликемия 9,7 ммоль/л. Проведено обследование: глюкоза венозной крови 8,05 ммоль/л, инсулин – 2,3 мкМЕ/мл (2,2-25). В 1,5 месяца госпитализирована для определения тактики ведения: глюкоза венозной крови 8,67 ммоль/л, С-пептид 0,82 нг/мл, отрицательный уровень панкреатических аутоантител (GADA – 0,21 МЕ/мл, IAA – 0,5 МЕ/мл), инсулинотерапия не назначалась. В домашних условиях осуществлялся контроль гликемии 2-4 раза в день: показатели 7,4-16,8 ммоль/л.

В 3 месяца обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: рост 56 см (за 2,5 мес +4 см), SDS роста: -0.872, вес 4130 г, SDS веса: -1.677, при осмотре – недостаточное развитие подкожно-жировой клетчатки, по органам и системам без особенностей, психомоторное развитие по возрасту (активна, следит за предметом, улыбается в ответ, гулит, на животе приподнимает голову с опорой на предплечья, пытается перевернуться). Питание – искусственное (80 г углеводов/сут). Глюкоза

венозной крови – 6,04 ммоль/л, С-пептид - 0,514 нг/мл (1,1-4,4), инсулин 3,13 мкЕ/мл (2,6-24,9), гликированный гемоглобин – 4,1%, суточные колебания гликемии 5,6 -13 ммоль/л. В стационаре инициирована инсулинотерапия инсулином Детемир 2 Ед (0,5 Ед/кг/сут) с положительным эффектом.

Учитывая дебют СД в возрасте до 1 года, проведено массовое параллельное секвенирование, в гене KCNJ11 в 1 экзоне выявлен ранее описанный патогенный гетерозиготный вариант (HG38, chr11:17387943C>T, с.149G>A) приводящий к аминокислотной замене р.Arg50Gln.

В настоящее время (в возрасте – 7 месяцев, на фоне инсулинотерапии в течение 4 месяцев) уровень гликированного гемоглобина – 5,6%. Планируется перевод девочки на терапию препаратами сульфонилмочевины.

Родной брат, 4 года. СД с 2х месяцев, манифестации с полиурии, полидипсии, снижения массы тела, слабости, вялости. Госпитализирован в реанимационное отделение в состоянии комы, гликемия при поступлении – 35 ммоль/л. Инициирована инсулинотерапия детемир и аспарт. В возрасте 4 лет суточная доза составляет 0,8 Ед/кг/сут.

Мать, 24 года. СД с 19 лет, диагностика случайная – при госпитализации в стационар по поводу диагностики СД у сына выявлено повышение глюкозы крови до 14 ммоль/л, проводилась инфузионная терапия, инициирована инсулинотерапия детемир и аспарт, суточная доза в 24 года – 36 ЕД/сут, последний гликированный гемоглобин – 11%, при контроле - гликемия до 18-20 ммоль/л. У мамы – 4 родных брата, здоровы. У матери в гене KCNJ11 обнаружен идентичный с дочерью гетерозиготный вариант с.149G>A

Заключение: Данный клинический пример иллюстрирует гетерогенность манифестации, клинических проявлений и течения нарушений углеводного обмена при наличии одной и той же мутации в гене KCNJ11 у членов одной семьи. Брату пациентки планируется проведение молекулярно-генетического исследования, но с наибольшей вероятностью у него можно предполагать ту же форму перманентного неонатального СД. Меньшая степень выраженности нарушения обменных процессов при диагностике СД у младшей сестры, по-видимому, связана с остороженностью семьи и более ранней диагностикой заболевания по сравнению с братом. Возраст выявления СД у матери, позволяет классифицировать его как KCNJ11-MODY. Однако, учитывая идентичные варианты в гене KCNJ11, деление нозологий в зависимости от возраста дебюта СД условно и данная семья – пример вариативности клинического течения СД, ассоциированного с мутациями в гене KCNJ11. Необходимо отметить, что большинство мутаций KCNJ11 являются спонтанными и описания семейных случаев заболевания редки. Однако, такие примеры диктуют необходимость обследования родственников пациента на предмет выявления нарушений углеводного обмена.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР №123021000040-9 «Модель персонализированного прогнозирования риска сахарного диабета у детей на основе молекулярно-генетических маркеров в этнических группах Российской Федерации и при семейных случаях заболевания».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-038>

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ DIDMOAD-СИНДРОМА У СИБСОВ С ИДЕНТИЧНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ВОЛЬФРАМИНА

И.А. Еремина, И.И. Яхина, Т.Л. Кураева, Е.В. Титович, В.М. Петров

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», г. Москва

Введение. DIDMOAD (синдром Вольфрама) - аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявляющееся неиммунным инсулинзависимым сахарным диабетом (СД), несхарным диабетом, атрофией зрительного нерва, сенсоневральной тугоухостью (СНТ), нейродегенерацией, нарушениями работы мочевыводящей системы. Заболевание обусловлено мутацией в гене WFS1, кодирующего трансмембранный белок, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, наиболее активно экспрессирующийся в бета-клетках поджелудочной железы и клетках головного мозга.

Цель. Описание различий клинической картины, сроков манифестации и выраженности компонентов синдрома при идентичной мутации в рамках одной семьи.

Описание клинического наблюдения.

Пациент Е, 10 лет:

Избыточный набор массы тела отмечался с раннего возраста. СД диагностирован в 3 года при госпитализации по поводу пневмонии. С 3 лет - полиурия, никтурия, энурез. Инициирована интенсифицированная инсулинотерапия. С 10 лет жалобы на снижение зрения: выявлена OU-частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН), гиперметропический астигматизм. НвА1с за период заболевания в диапазоне 9-13%.

При обследовании ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 10 лет: рост 144,5 см (SDS 0,88), вес 66,0 кг, ИМТ 31,6 кг/м² (SDS 3,38), Таннер 1. Дозы инсулина 0,9-1,0 ЕД/кг/сут. НвА1с 10%, С-пептид 0,118 нг/мл. Осложнений СД не выявлено. В связи с жалобами на выраженную полидипсию, полиурию (объем потребляемой и выделяемой жидкости до 5 л/сут), выявленную гипоизостенурию в анализах мочи проведена проба с сухоедением, в результате которой выявлен парциальный дефицит антидиуретического гормона (АДГ). В отделении подобрана терапия десмопрессинном. По данным УЗИ - выраженная двусторонняя гидронефротическая трансформация почек. Офтальмологом диагностирована OU-ЧАЗН, гиперметропия слабой степени, астигматизм, амблиопия. Острота зрения: Visus OD = 0,1 н/к Visus OS = 0,15 н/к. По данным периметрии на белую метку - концентрическое сужение полей зрения. Учитывая сочетание инсулинзависимого СД, ЧАЗН, несхарного диабета (парциальный дефицит АДГ), гидронефроза, отсутствие специфических островковых аутоантител (GADA, IA2A, ICA, IAA, ZnT8A), у мальчика был диагностирован DIDMOAD-синдром. Клинически снижения слуха не отмечалось, пациенту было

рекомендовано проведение аудиометрии для исключения СНТ.

Пациент А, 12 лет:

СД диагностирован в 5 лет: при исследовании гликемии в связи с диагностикой СД у брата выявлен диабетический уровень глюкозы крови, потребовавший инициации интенсифицированной инсулинотерапии. С этого же времени у пациента отмечался прогрессирующий набор массы тела на фоне нерационального избыточного питания. В 8 лет появились жалобы на снижение слуха: сурдологом выставлен диагноз «Двусторонняя СНТ 2 степени». HbA1c за период заболевания в диапазоне 9-10%.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 12 лет: рост 155,0 см (SDS 1,07), вес 65,0 кг, ИМТ 27,1 кг/м² (SDS 2,64), Таннер 2. Дозы инсулина 0,7-0,9 ЕД/кг/сут. HbA1c 9,9%, С-пептид 0,23 нг/мл, осложнений СД не выявлено. Диагностирована OU-ЧАЗН, OS смешанный астигматизм, амблиопия. Острота зрения: Visus OD = 0.9 Cyl -0,5 ax 180=1,0 Visus OS = 0,6 Sph +1,5 Cyl -1,25 ax 10=0,6-0,7. По данным периметрии имеются незначительные изменения в полях зрения. Данных за наличие несахарного диабета не выявлено (нормальные показатели удельного веса мочи по Зимницкому, уровней натрия и калия крови, объемов выпиваемой и выделяемой жидкости). Отмечены эзографические признаки умеренной левосторонней пиелозктазии. Учитывая сочетание у пациента инсулинзависимого СД, ЧАЗН, двусторонней СНТ, отсутствие специфических островковых аутоантител (GADA, IA2A, ICA, IAA, ZnT8A), клинически диагностирован DIDMOAD-синдром.

По результатам молекулярно-генетического исследования у обоих sibсов диагноз DIDMOAD-синдрома подтвержден: выявлены идентичные компаунд-гетерозиготные мутации в гене WFS1 (NM 006005.3): в 8 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (HG38, chr4:6301738G>A, c.1943G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции p.Trp648Ter (по совокупности сведений, найденный вариант расценивается как патогенный), в 8 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr4:6301039T>A, c.1244T>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.(Val415Asp) (по совокупности сведений, найденный вариант расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью).

Заключение

Нами представлено описание семейного случая DIDMOAD-синдрома. Учитывая аутосомно-рецессивное наследование заболевания, случаи выявления синдрома у членов одной семьи редки. Несмотря на наличие идентичных вариантов гена WFS1 у sibсов, данное наблюдение демонстрирует различия в сроках развития составляющих синдрома и их выраженности у братьев. У младшего брата отмечается более агрессивное течение заболевания: СД диагностирован в 3 года, первые клинические признаки несахарного диабета также с 3 лет, парциальный дефицит АДГ, потребовавший заместительной терапии десмопрессином, установлен в 10 лет, выявлен выраженный двусторонний гидронефроз, ЧАЗН к 10 годам привела к значимому снижению зрения и концентрическому сужению полей зрения. При классическом течении манифестация поражений мочевыделительной системы наблюдается в третьем, а нервной системы в-четвертых десятилетиях жизни. У старшего брата СД выявлен в 5 лет случайно (без клинической симптоматики) в связи с диагностикой диабета у брата, в 8 лет установлен диагноз двусторонней СНТ, в 12 лет диагностированы начальные проявления ЧАЗН без значимого снижения остроты зрения и сужения полей зрения. По данным литературы строгой связи генотип-фенотип при DIDMOAD-синдроме также не выявлено. Ожирение не характерно при DIDMOAD-синдроме. В данном случае имеется семейная предрасположенности к избыточной массе тела. Наличие ожирение могло спровоцировать более раннюю манифестацию сахарного диабета у младшего брата.

Прогноз DIDMOAD-синдрома неблагоприятный: большинство пациентов умирают преждевременно от тяжелых неврологических нарушений. Средняя продолжительность жизни 30 лет (25–49 лет). В настоящее время не существует эффективных методов лечения, однако раннее выявление позволяет предоставить пациентам поддержку и обучение, а также вовремя инициировать соответствующие вмешательства (хирургическая коррекция органа слуха, коррекция атонии мочевого пузыря для профилактики развития гидронефроза и ХБП). Заподозрить наличие DIDMOAD-синдрома позволяет обнаружение ЧАЗН/НСТ у пациентов с сахарным диабетом в возрасте до 16 лет. Выявление патогенных вариантов гена WFS1 подтверждает диагноз.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-132>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНОЙ ДИСПЛАЗИИ ТИПА КИМБЕРЛИ, ВЫЗВАННЫЙ НОВЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ ACAN

К.Г. Забудская¹, Волеводз Н.Н.^{1,2}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение. Низкорослость – распространенная причина обращения за медицинской помощью в детском возрасте. Однако клиническая изменчивость и генетическая гетерогенность не позволяют выявить непосредственную причину у значительной части пациентов. Одним из генов, ассоциированных с широким фенотипическим спектром несиндромальной низкорослости, является ACAN. Белок агрекан, кодируемый геном ACAN - основной протеогликановый компонент внеклеточного матрикса хряща. Агрекан обеспечивает структуру гидратированного геля, важную для осуществления функций суставов. Мы представляем клинический случай аутосомно-доминантной спондилоэпифизарной дисплазией типа Кимберли, вызванной новым нуклеотидным вариантом в гене ACAN.

Ключевые слова: спондилоэпифизарная дисплазия типа Кимберли, ACAN, низкорослость

Материалы и методы.

Мальчик Ф, 3 года 8 мес. Ребенок от третьей беременности, протекавшей без патологии, третьих родов путем кесарева сечения на 40-й неделе. Масса тела при рождении 3000 кг, рост – 48 см. Раннее развитие без особенностей. Наследственность по низкорослости неотягощена. Рост матери-164 см, рост отца-184см, целевой рост-181,5 см, SDS целевого роста +0,65SD. При осмотре- состояние пациента удовлетворительное, рост – 89,5 см, SDS роста - -2,67, вес – 12,5 кг, SDS ИМТ - -0,12, высокий лоб, относительная макроцефалия. Инструментальных данных за нарушение костного возраста не получено.

Результаты. Выполнено молекулярно-генетическое исследование – анализ таргетной панели «Заболевания соединительной ткани» методом секвенирования нового поколения (NGS) (материал – ДНК, полученная из лимфоцитов периферической крови). Выявлен и далее валидирован методом секвенирования по Сенгеру гетерозиготный ранее не описанный вариант в 10 экзоне гена *ACAN* (NM_001369268.1):c.1793G>A, p.(Cys598Tyr) (HG38, chr15:88849498G>A), уточнена сегрегация в семье и подтвержден статус варианта *de novo*. По совокупности критериев патогенности ACMG вариант классифицирован как вероятно патогенный и каузативный для спондилоэпифизарной дисплазией типа Кимберли (OMIM: 608361) с аутосомно-доминантным типом наследования.

Заключение. Полиэтиологичность низкорослости в педиатрической практике требует расширенных методов молекулярно-генетического исследования – назначение таргетных панелей, полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Выявление каузативного варианта позволяет верифицировать диагноз, определить дальнейшую тактику наблюдения и лечения пациента, а также составить прогноз здоровья семьи. Также данный вариант направлен для сообщения в базу данных ClinVar, содержащую информацию о генетических вариантах и ассоциированных с ними фенотипах, для информирования научно-медицинского сообщества.

Контактное лицо: Забудская Ксения Геннадьевна, врач-генетик лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Телефон: +7 (985)-809-51-50

E-mail: ksenya-zabudskaya@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-039>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЛОУ

Д.А. Зайчук, С.Р. Еникеева, И.С. Чугунов

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение: Синдром Лоу – это орфанное мультисистемное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования. В основе развития синдрома Лоу лежат варианты замены гена *OCRL*, приводящие к дефициту фермента инозитол-5-фосфатазы, и впоследствии к нарушениям созревания и деления клеток. Заболевание встречается с частотой 1:500000 детей и имеет характерную триаду клинических признаков – врожденная катаракта, протеинурия (в некоторых случаях синдром Фанкони), задержка психомоторного развития.

Клинический случай: Пациент Г., 3г 11 мес, впервые обратился в НМИЦ эндокринологии с жалобами на низкий рост и низкие темпы роста.

Из анамнеза известно, что пациент с рождения наблюдается офтальмологом в связи с двусторонней врожденной катарактой (оперативное лечение в 5 мес и 1,2 года), а также нефрологом с 1 месяца жизни в связи с наличием преходящей протеинурии до 3г/л. Также состоит на динамическом наблюдении неврологом с задержкой психомоторного развития. Кариотип 46,XY. В возрасте 1 месяца жизни консультирован генетиком, на основании сочетания врожденной катаракты, протеинурии, задержки психомоторного заподозрен синдром Лоу. По данным полноэкзомного секвенирования выявлена гемизиготная мутация неопределенной клинической значимости c.1847G>C в гене *OCRL*. Генетический вариант валидирован исследованием по Сенгеру. По совокупности клинических данных, а также данных молекулярно-генетического исследования пациенту установлен синдром Лоу.

По данным обследования в НМИЦ эндокринологии обращают внимание стигмы дисэмбриогенеза (эпикант, высокий лоб, брахидактилия, высокое небо), выраженная задержка роста – рост 84 см (SDS роста -4.4), вес 11,5.0 кг (SDS ИМТ 0.5), отставание костного возраста от паспортного на 2 года, Таннер 1.

В гормональном профиле выявлен низкий уровень ИФР-1 (33.1 нг/мл, SDS ИФР-1: -2,97), данных за дефицит других гормонов гипофиза не получено. Установлена выраженная гипофосфатемия (фосфор 0,9 ммоль/л) на фоне снижения тубулярной реабсорбции фосфатов (тубулярная реабсорбция 74,1%, при коррекции на СКФ 0,51; реф. 1,22-1,6) и рентгенографические признаки минимально выраженных рахитических изменений лучевых, бедренных и большеберцовых костей. Также, в исследованиях мочи выявлена протеинурия 1,5 г/л, микроальбуминурия 426 г/л.

Учитывая низкий уровень ИФР-1 и выраженную задержку роста, а также описанные случаи дефицита гормона роста у пациентов с синдромом Лоу, пациенту установлен СТГ-дефицит и рекомендована пробная ростстимулирующая терапия. Также, учитывая наличие признаков гипофосфатемического рахита, рекомендована терапия препаратами фосфорного буфера и альфакальциолом.

Заключение: Описан клинический случай задержки роста в составе синдрома Лоу. Задержка роста является частым компонентом синдрома Лоу и в большинстве случаев вызвана синдромом Фанкони, однако имеются описания клинических случаев сопутствующего СТГ-дефицита. В связи с редкостью заболевания недостаточно данных об эффективности и прогнозе лечения пациентов, таким образом необходимо дальнейшее наблюдение с оценкой эффективности и безопасности терапии.

Ключевые слова: синдром Лоу, низкорослость, врожденная катаракта, гормон роста, протеинурия

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000045-4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

Контактное лицо: Зайчук Дарья Александровна, клинический ординатор института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7(915)-132-21-81

E-mail: sunny-zai4ik@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-040>

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА У ПОДРОСТКА СО СТЕРТОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В.Нагаева¹, А.А. Зарецкая¹

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

Введение. Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – редкое нейроэндокринное заболевание в детской практике (0.12-0.24:1 000 000), обусловленное эндогенным гиперкортицизмом вследствие АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза. Несмотря на свойственную большинству пациентов яркую клиническую картину (ожирение с характерным перераспределением подкожно-жировой клетчатки, задержка роста, трофические изменения кожи, артериальная гипертензия, нарушения полового развития), БИК, в среднем, диагностируется через 2.5 года после манифестации. Представленный клинический случай стертого течения заболевания иллюстрирует необходимость осторожности у врачей в отношении БИК для своевременной диагностики.

Описание клинического случая: Пациент Р., мальчик, 14 лет, обратился в НМИЦЭ в 2024 с жалобами на отставание в росте, нарастающее в динамике с 11 лет. При осмотре: рост 147 см, SDS роста: -2.15, SDS скорости роста: -3.63, SDS имт: +0.25, Tanner 4, зафиксированы минимально выраженный матронизм (покрытые легким румянцем щеки) и начинающийся формироваться климактерический горбик при отсутствии избыточной массы тела, характерных стрий и перераспределения подкожной жировой клетчатки, какой-либо иной симптоматики. Из анамнеза: масса тела при рождении: 3500 г, длина: 55 см. У матери пациента - ХАИТ, у бабушки - задержка пубертата. С 11-летнего возраста мальчик был неоднократно консультирован в связи с жалобами на низкие темпы роста (0.5-1 см/год), однако отсутствие отставания в росте, несмотря на низкие темпы роста (SDS роста в 2022: -1.33, в апреле 2023: -1.75), отсутствие иных жалоб, способствовали выбору эндокринологами наблюдательной тактики на протяжении трех лет. В сентябре 2023 (в 13 лет) был обследован стационарно по месту жительства: минимальное отставание в росте (SDS роста: - 2.1) на фоне активного пубертата расценено как «Конституциональная задержка роста», рекомендовано динамическое наблюдение. При самостоятельном обращении в НМИЦЭ в связи с нарастающим отставанием в росте, крайне низкой скорости роста на фоне активного пубертата заподозрен гиперкортицизм и инициировано стационарное обследование в НМИЦЭ. Выявлен нормальный ИФР1 - 526.6 нг/мл (49-520), соответствие костного возраста хронологическому, остеопороз (МПКТ L1-L4: -3.0 SD), отсутствие гипертонии по данным СМАД. Отмечено нарушение суточного ритма секреции кортизола: вечерние АКТГ - 61 пг/мл (2-25.5) и кортизол - 501 пг/мл (64-327), утренние АКТГ - 51.68 пг/мл (77-630) и кортизол - 757.1 нмоль/л (77-630). Ночной тест с дексаметазоном также подтвердил наличие эндогенного гиперкортицизма: кортизол - 176.5 нмоль/л, АКТГ - 32.15 пг/мл. В суточной моче двукратно зафиксирован высокий уровень свободного кортизола: 1560 и 1425 нмоль/сутки. (100-379). При МРТ головного мозга: неоднозначные признаки микроаденомы 2.9*3.2мм на фоне диффузной неоднородности структуры аденогипофиза, УЗИ надпочечников - без патологии. Принято решение о проведении селективного забора крови из нижних каменистых синусов: максимальный градиент между центром и периферией – 27.2 (> 2) подтвердил центральный источник гиперкортицизма. Проведенное трансназальное транссфеноидальное удаление микроаденомы оказалось успешным: в послеоперационном периоде развился вторичный гипокортицизм, данных за несахарный диабет, иные тропные недостаточности не получено.

Заключение: БИК у детей может длительно протекать малосимптомно, первоначально проявляться лишь одним ключевым признаком – снижением темпов роста. Данный клинический случай демонстрирует важность тщательного выявления причин низкорослости и низких темпов роста, своевременной верификации и лечению заболевания, что крайне важно в отношении прогноза конечного роста.

Ключевые слова: болезнь Иценко-Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, кортикотропинома, аденома гипофиза, низкорослость

Контактное лицо: Зарецкая Анна Александровна, врач-ординатор- детский эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: +7 (992)-221-91-94

E-mail: zaretskaiaaaa@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-128>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА, АССОЦИИРОВАННОГО С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ АВСС8 И КСНУ11

С.А. Зорина¹, И.Г. Суетина², А.Ф. Юрлова²

¹ КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница», г. Киров

² ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров

Введение. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся развитием гипогликемий у детей 1-го года жизни. Поздняя диагностика и неадекватно проводимая терапия могут приводить к развитию тяжелых неврологических осложнений. Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30 000—1:50 000 живых новорожденных. ВГИ является этиологически гетерогенным заболеванием. В настоящий момент описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Наиболее часто ВГИ ассоциирован с мутациями генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, структурирующие АТФ-зависимые калиевые каналы в бета-клетках поджелудочной железы, которые в свою очередь играют ключевую роль в механизмах секреции инсулина. Формируется модель, при которой независимо от уровня гликемии, мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление Са⁺⁺ в клетку и гиперсекрецию инсулина. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. Данный вариант ВГИ фенотипически характеризуется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, резистентными к терапии и дебютирует в первые дни жизни. Для купирования гипогликемии требуются крайне высокие дозы внутривенной (в/в) инфузии глюкозы. В литературе ранее был представлен семейный случай с мутацией гена *GLUD1*. Данная форма ВГИ, в силу своей клинической картины, также носит название Гипераммониемийной лейцинчувствительной гипогликемии. Для данной формы характерно более мягкое течение гипогликемического синдрома и более поздний дебют заболевания. Семейных случаев с множественными мутациями в генах *ABCC8* и *KCNJ11* в литературе не описано. Нами представлено клиническое описание двух пациентов из одной семьи (брат и сестра) с генетически верифицированным ВГИ, ассоциированным с множественными мутациями в генах *ABCC8* и *KCNJ11*.

Материалы и методы. Рассмотрен клинический случай, проведен анализ выписок из истории развития, выписок из истории болезни, выписного эпикриза и результатов исследований лаборатории молекулярной диагностики пациентов.

Результаты. Описание семейного случая.

Пациент Г. (сибс 1) Мальчик, возраст 6 лет. Ребёнок от 1 беременности, роды в 37 недель, крупный плод, 4660 г. Диагноз ВГИ установлен на 1 неделе жизни. Находился на непрерывной инфузионной терапии раствором глюкозы и комбинированной инсулиностатической терапии Октреотид+Прогликем, на фоне которой эпизоды гипогликемии сохранялись. Данные генетического обследования: выявлены множественные мутации: в гене *ABCC8* гетерозиготный вариант с. 1032C>G:p. Y344X, в гене *ABCC8* гетерозиготный вариант с.4055-9G>A; в гене *KCNJ11* гетерозиготный вариант с. 1096G>A:p. G366R), диффузная форма. В возрасте 2,5 мес. произведена субтотальная резекция поджелудочной железы ввиду тяжелого фармакорезистентного течения, диффузной формы ВГИ. На сегодня основной диагноз: Специфический тип сахарного диабета. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Диагноз сопутствующий: врожденный гиперинсулинизм, диффузная форма. Состояние после субтотальной резекции поджелудочной железы. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки. НК0. Гиперметропия слабой степени ОУ. Синдром гиперреактивности легкой степени. Гипогликемические и фебрильные судороги в анамнезе. Использует круглосуточный мониторинг гликемии «Фристайл Либра». Вводит инсулин через помпу «Аккучек комбо».

Пациент П. (сибс 2) Девочка, возраст 1 мес. Доношенная девочка от 2 беременности, роды срочные в 37 недель, крупный плод, 4140 г. Предварительно родители консультированы генетиком, с семьей обсуждены возможности инвазивной пренатальной диагностики наследственного гиперинсулинизма. Семейно принято решение исследование не проводить. Было рекомендовано родоразрешение в НМИЦ им. Алмазова.

Родители отказались. Гипогликемия в родовом зале - 1,26 ммоль/л, лактат 6,26 ммоль/л. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) для обследования и лечения. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное нарушением углеводного обмена по типу гипогликемии. Проведена коррекция гипогликемии, начата инфузионная терапия по утилизации глюкозы 6 мг/кг/мин, в динамике для достижения нормогликемии потребовалось увеличение скорости утилизации глюкозы до 11 мг/кг/ мин дополнительно к энтеральному питанию. Назначен Октреотид, в динамике доза увеличена до 16 мкг/кг/сут по 0,19 мл x 4 раза в день. Контроль гликемии каждые 3 часа. Целевые значения 4-6 ммоль/л. У ребёнка (с согласия матери) установлен круглосуточный мониторинг гликемии «Фристайл Либра». Мама ведёт дневник питания и учёта гликемии. Кормление сцеженным молоком каждые 3 часа. Ребенок получает 20% раствор глюкозы V = 11 мл/час V = утилизации – 7,6 мг/кг/мин. При снижении до V = 10 мл/час – снижение уровня глюкозы до 3,0 ммоль/л - 2,7 ммоль/л. Кровь на генетическое обследование взята в возрасте 11 дней. Результат анализа получен через 10 дней. Метод исследования: секвенирование по Сэнгеру. Результат: в гене *KCNJ11* (NM_000525.4) в 1 экзоне выявлен вариант с. 1096G>A:p.G366R в гетерозиготном состоянии (такой же, как у сибса). В гене *ABCC8* (NM_000352.6) в 7 экзоне выявлен вариант с. 1032C>G:p. Y344X в гетерозиготном состоянии (такой же, как у сибса). В гене *ABCC8* (NM_000352.6) в 32 интроне выявлен вариант с. 3989-9G>A в гетерозиготном состоянии (rs151344623). Рекомендована плановая госпитализация в ФГБУ с целью решения вопроса об оперативном лечении: субтотальная резекция поджелудочной железы ввиду тяжелого фармакорезистентного течения, диффузной формы ВГИ.

Заключение. Данный клинический случай интересен и с точки зрения дифференциальной диагностики и возможности проведения инвазивной пренатальной диагностики наследственного гиперинсулинизма в семьях, где уже имеется ребенок с ВГИ.

Согласие пациента. Родители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

НОВЫЙ СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ЮНОШЕЙ

И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, А.В. Кожевникова

ФГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) и конституциональной задержки полового развития (КЗПР) крайне важна, так как при последней половое созревание начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства, а при первом пубертатный период не наступает либо проходит не до конца, и отсутствие своевременного лечения приводит к медицинской и психосоциальной дезадаптации.

Материалы и методы. Целевую популяцию формировали из юношей 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата путем сплошного включения наблюдений. Оценивали анамнестические данные, стадию пубертата, объем тестикул; определяли сывороточные уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона (Т) методом хемилюминисцентного анализа, ингибина В, АМГ – ИФА. Проводили стимуляционные тесты с трипторелином и 3-дневным введением хорионического гонадотропина. Пациентов наблюдали амбулаторно в течение 6–24 месяцев.

Результаты. В исследование включили 86 юношей с синдромом задержки пубертата: 56 – с целью создания метода дифференциальной диагностики, 30 – его контроля (группа контроля). Разработали количественный способ, позволяющий дифференцировать ГГ и КЗПР. На основании проведенного ROC-анализа установили наиболее чувствительные и специфичные маркеры ГГ и выбрали из них доступные для амбулаторного исследования базальные уровни ЛГ, ФСГ, Т, ингибина В. Для каждого показателя, основываясь на результатах собственного исследования и данных литературы, подобрали интервалы значений, в зависимости от них - оценки ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В, а также коэффициенты (k) для каждого показателя. Баллы вычисляли путем умножения оценки на k , после чего суммировали и нормализовали к максимальной сумме, которую мог получить пациент. Для повышения точности диагностики ввели возрастной коэффициент. Итогом вычисления явился результат балльной оценки (S). Для удобства практического применения разработанного метода создан online калькулятор, доступный по ссылке <https://crescente.ioffe.su/>. S при КЗПР (10,65 [3,13-14,91]) статистически значимо отличался от такового при ГГ (76,46 [57,79-83,74]) ($p < 0,001$). Поставленные на основании S ($< 21,16$ и $\geq 55,07$) диагнозы в группе контроля подтверждены данными катамнеза в 97% случаев.

Заключение. Результат балльной оценки уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В $\geq 55,07$ позволяет диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм, $< 21,16$ – конституциональную задержку полового развития с высокой вероятностью. В случае суммы баллов $\geq 21,16$, но $< 55,07$ требуется дополнительное обследование.

Контактное лицо: Иоффе Ирина Юрьевна, ассистент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Телефон: +7-921-302-76-90

E-mail: ioffe.i@bk.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-042>

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ РАБСОНА-МЕНДЕНХОЛЛА

Скородок Юлия Леонидовна¹, Плотникова Елена Валерьевна¹, Иоффе Ирина Юрьевна¹, Носкова Елизавета Дмитриевна¹, Забинский Вадим Денисович¹, Кожевникова Анжелика Владимировна¹, Цораева Фатима Заурбековна²

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Кафедра детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО

²СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»

Введение. Синдром Рабсона-Менденхолла (СРМ) – орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, основными проявлениями которого являются тяжелая инсулинорезистентность (ИР) с эпизодами гипо/гипергликемии, малые аномалии развития, задержка физического развития, гиперплазия шишковидной железы. Причина развития ИР – патогенные варианты в *INSR*. Терапия заболевания симптоматическая, прогноз неблагоприятный.

Цель исследования. Продемонстрировать раннюю манифестацию инсулинорезистентности при синдроме Рабсона-Менденхолла.

Материалы и методы. Изучение медицинской документации: анамнеза, результатов лабораторных исследований (уровни глюкозы, инсулина, С-пептида в крови), секвенирования по Сэнгеру *INSR*.

Результаты. У пациента М. с 1-х суток жизни отмечались переменная гликемия (1,8-11 ммоль/л), грубые черты лица, чёрный гиперкератоз, утолщенная кожа, увеличение кистей и стоп, макрогенитосомия, гепатоспленомегалия. В дальнейшем диагностированы асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия, дисплазия почек, ларинотрахеомалация, низкорослость (в 3 года 4 мес. рост 87,5 см (SDS -2,86), вес 14,8 кг (SDS по росту +2,23)). Подтверждена гиперинсулинемическая гипогликемия: глюкоза 1,9 ммоль/л на фоне инсулина > 300 мкЕд/мл и С-пептида > 15 нг/мл. Выявлены вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности в *INSR* (chr19:7132201, NM000208:exon14:c.C2810T:p.T937M), (chr19:7267652, rs1347473020, NM000208:exon2:c.C356T:p.A119V) в компаунд-гетерозиготном состоянии, ассоциированные с СРМ. В возрасте 3 лет 9 месяцев после перенесенной SARS-CoV-2 в крайне тяжелой форме, потребовавшей повторных гемотрансфузий, гемодиализа, массивной антибактериальной терапии, развился аспергиллезно-кандидозный инвазивный микоз с

тяжелой дыхательной недостаточностью. Получал инфузионную, этиотропную, антигипертензивную и антиаритмическую терапию, респираторную поддержку. Достижение целевых показателей гликемии было крайне затруднено ввиду усугубления ИР: гипогликемия сменяла постпрандиальную гипергликемию (22-2,7 ммоль/л) и сохранялась в течение ночи. Для поддержания приемлемой гликемии требовалась постоянная энтеральная и парентеральная дотация глюкозы. После относительной стабилизации уровня глюкозы крови решением врачебного консилиума пациент переведен в ОРИТ инфекционной больницы для лечения аспергиллеза легких.

Заключение. У пациента с синдромом Рабсона-Менденхолла инсулинорезистентность манифестировала с первых дней жизни выраженной вариабельностью гликемии с быстрой сменой постпрандиальной гипергликемии гипогликемией. Аспергиллезно-кандидозный инвазивный микоз с тяжелой дыхательной недостаточностью после перенесенной SARS-CoV-2, безусловно, усугубил инсулинорезистентность и сделал достижение целевой гликемии еще более затруднительным. Особенность данного случая – наличие сопутствующей врожденной патологии сердца, почек, гортани.

Контактное лицо: Иоффе Ирина Юрьевна, ассистент кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Телефон: +7 (921)3027690

E-mail: ioffe.i@bk.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-043>

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТИРЕОИДЭКТОМИЯ ПРИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2 А

Каткова А.А., Чугунов И.С., Колодкина А.А., Болмасова А.В., Михалина С.Д.

ГНЦ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Введение: Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН2) обусловлен патогенными вариантами заменами в протоонкогене RET (RE-arranged during Transfection), локализованном на длинном плече 10-й хромосомы. Учитывая высокий риск развития медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) при МЭН2, важна молекулярно-генетическая диагностика в семьях с отягощенной по МРЩЖ наследственностью. Риск развития феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез при МЭН 2 ниже, им характерно возникновение в более взрослом возрасте. В настоящее время известно более 30 патогенных вариантных замен, от характера и локализации замены зависит возраст манифестации МРЩЖ, проводится стратификация риска и определяется тактика ведения пациентов.

Клинический случай: В НМИЦ эндокринологии поступило 3 ребенка из одной семьи, активных жалоб не предъявляли. В семье двое родственников 1-й линии родства погибли от метастатической формы МРЩЖ, у одного также была выявлена феохромоцитома. После их гибели, членам семьи (30 пробандам) было проведено молекулярно-генетическое исследование – у 15 пациентов в гене RET (NM 020975.6) в 11 экзоне выявлен вариант *c.1901G>C p.(Cys634Ser)* в гетерозиготном состоянии (*rs75996173*).

Пациент Д., 15 лет, при обследовании в гормональном профиле крови эутиреоз (ТТГ 1,172 мМЕ/л, Т4 св. 16,88 пмоль/л), отмечался повышенный уровень кальцитонина (18,65 пг/мл), референсные значения (0-9,8 пг/мл). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы (УЗИ ЩЖ) – изоэхогенное образование с гипоехогенным ободком и зоной кровотока в центре размерами 0,5x0,4x0,4 см в левой доле (EUTIRADS 3) с фокальными изменениями в обеих долях.

Пациент Т., 13 лет, двоюродный брат пациента Д., в гормональном профиле эутиреоз (ТТГ 1,793 мМЕ/л, Т4 св. 12,07 нмоль/л), кальцитонин (8,78 пг/мл). По данным УЗИ ЩЖ в левой доле гипоехогенная зона диаметром 0,2 см.

Пациентка Д., 10 лет, двоюродная сестра пациента Д. и единоутробная сестра пациента Т. В гормональном профиле эутиреоз (ТТГ 2,572 мМЕ/л, Т4 св. 12,93 нмоль/л), кальцитонин (6,93 пг/мл). По данным УЗИ ЩЖ: признаки фокальных изменений левой доли (гипоехогенная зона диаметром 0,2 см) на фоне диффузных изменений ЩЖ.

Проведен скрининг других компонентов синдрома МЭН2, данных за гиперпаратиреоз и феохромоцитому не получено.

В связи с подтверждением синдрома МЭН2, пациентам проведена превентивная тиреоидэктомия с последующим гистологическим исследованием. У пациента Д., 15 лет, при повышенном уровне кальцитонина и эхографических признаках левостороннего узловатого зоба, морфологическая картина наиболее соответствует медуллярному раку левой доли щитовидной железы. У пациента Т., 13 лет, при нормальном уровне кальцитонина, с наличием микрофокуса левой доли ЩЖ – щитовидная железа без признаков опухолевого роста. У пациентки Д., 10 лет, при уровне кальцитонина в пределах референсных значений и эхографических фокальных изменениях левой доли – морфологические изменения наиболее соответствуют медуллярной карциноме правой доли щитовидной железы. Выявление МРЩЖ у пациентов 15 и 10 лет, свидетельствует о поздней диагностике синдрома МЭН2.

Заключение: При отягощенном по МРЩЖ семейном анамнезе необходимо молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома МЭН2. Всем пациентам с подтвержденными патогенными заменами в протоонкогене RET необходима стратификация риска и проведение профилактической тиреоидэктомии, учитывая, что МРЩЖ прогрессирует без клинических проявлений и пациенты не имеют жалоб. При патогенной вариантной замене в 634 кодоне характерно развитие МРЩЖ в раннем возрасте, превентивная тиреоидэктомия рекомендована до 1 года. Пациенты с МЭН2 должны в течение всей жизни проходить скрининговое обследование на компоненты синдрома.

Контактное лицо: Каткова Анфиса Андреевна, клинический ординатор ГНЦ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Контактный телефон: +79258358580

Почта: anfisaktkv@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-045>

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА БЕКВИТА-ВИДЕМАНА У НОВОРОЖДЕННОГО

Е.Г.Новопольцева¹, М.А.Квасова¹, Д.А.Савоськина¹, Н.В.Родина², Е.Ю.Шумская², В.В.Криволапова¹

¹ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г.Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «НОДКБ», г.Нижний Новгород, Россия

Введение. Синдром Беквита - Видемана (СБВ) – генетическое заболевание, которое характеризуется нарушением роста. СБВ характеризуется фенотипически гетерогенной клинической картиной, к основным особенностям относятся макрогlossия, экзомфалопатия, латеральный избыточный рост, гиперинсулинизм. СБВ встречается достаточно часто (1:11000 новорожденных), и не менее высока при данном синдроме вероятность развития эмбриональных опухолей с летальностью до 20%. Кроме того, СБВ является причиной неонатальной гипогликемии, требующей коррекции.

Материалы и методы. Представлен клинический случай СБВ у новорожденного ребенка. Мальчик от 3 беременности (1 – мальчик, здоров, 2-замершая), протекавшей на фоне ОРВИ во 2 и 3 триместрах, анемии, бактериурии. Роды срочные, оценка по шкале Апгар 8/9. В раннем неонатальном периоде отмечались срыгивания, трудности при кормлении. При осмотре – относительно большой язык, увеличена его левая половина. С 3-х суток жизни - желтушность кожных покровов (3 степень по Крамеру), ребенок госпитализирован в НОДКБ.

Результаты. При поступлении: состояние средней степени тяжести, кожа иктерична. Телосложение диспропорциональное за счет гипертрофии верхней правой конечности. Гипертрофия левой половины языка, широкое пупочное кольцо, низко посаженные уши. Со стороны других органов и систем без патологии. Лабораторно: на 3-й день жизни глюкоза крови - 1,5 ммоль/л, на 7-й день - 1,2 ммоль/л, проводится инфузия 10%-го раствора глюкозы. Инсулин на фоне гипогликемии: 5,1 - 10,4 ммоль/л. УЗИ пупочного кольца: размер 12,5*12 мм, дополнительные образования не определялись. МРТ языка с контрастом: МРТ-картина дополнительного образования левой половины языка солидного характера. В лечении: инфузионная терапия (раствор 10% глюкозы с элементами парентерального питания), фототерапия.

Ребенок проконсультирован эндокринологом, генетиком, заподозрен СБВ. Пациент направлен в «НМИЦ эндокринологии» для определения тактики ведения.

Во время госпитализации ребенку проводится проба с голоданием: гликемия 2,79 ммоль/л, инсулин 3,68 мкЕ/мл, С-пептид 1,64 нг/мл. По результатам молекулярно-генетического исследования МЧ-ПЦР района IGF2/H19 и KvLQT(LIT1) выявлено нарушение метилирования IGF2 и H19. Диагностирован врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) в рамках синдромальной патологии. В отделении по жизненным показаниям инициирована терапия диазоксидом (Прогликем) в стартовой дозе 25 мг/сутки (4,6 мг/кг) с повышением до 37,5 мг/сутки с положительным эффектом. Повторная проба с голоданием доказала достаточность дозы.

В настоящее время пациент наблюдается педиатром, детским эндокринологом, онкологом по поводу СБВ, ВГИ. Проводится УЗИ внутренних органов 1 раз в 3 месяца, при контроле – признаки гепатомегалии, объемных образований в брюшной полости не обнаружено. В терапии получает диазоксид 37,5 мг/сутки.

Заключение. СБВ свойственно многообразие клинических проявлений. Кардинальным признаком является ГИ, как длительная гипогликемия с повышенным уровнем инсулина, что требует незамедлительного лечения. Пациент с СБВ должен наблюдаться мультидисциплинарно, в том числе центром, имеющим опыт лечения ВГИ. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной постановки диагноза с целью купирования ранних осложнений и формирования настороженности в отношении эмбриональных опухолей, прежде всего, таких как нефробластома, гепатобластома.

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/EOAP2024-124>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОТРОПНОМУ ГОРМОНУ

Е.В. Колбасина², М.А. Квасова¹, А.А. Шевченко¹, Ю.П. Солянинова¹, А.О. Маринина¹

¹ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «НОДКБ», г. Нижний Новгород, Россия

Введение. Резистентность к тиреотропину (рТТГ) определяется как снижение чувствительности клеток тироидных фолликулов к стимуляции биологически активным ТТГ вследствие генетических дефектов. В результате нарушаются оба аспекта действия ТТГ: синтез тиреоидных гормонов и рост и развитие самой щитовидной железы. У пациентов с рТТГ наблюдается повышенный уровень тиреотропина в сыворотке крови при отсутствии зоба. Клинически тяжесть рТТГ варьирует от изолированной гипертиреотропиемии до тяжелого врожденного гипотиреоза с гипоплазией щитовидной железы.

Материалы и методы. Пациент М., 16 лет, наблюдается по поводу врожденного гипотиреоза (ВГ), частичной рТТГ. Получает левотироксин 200 мкг/сутки, однако большую часть времени отмечается гипертиреотропиемия. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1 беременности с угрозой выкидыша в 1 половине, анемии легкой степени, роды в срок. Масса при рождении 3460 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8. Далее по поводу затяжной желтухи новорожденных мальчик был госпитализирован в «НОДКБ».

Результаты. Анамнез заболевания. Диагноз ВГ установлен в возрасте 14 дней. По результатам неонатального скрининга отмечалось повышение ТТГ до 76,1 мЕд/л. В терапии был назначен левотироксин натрия (LT4) 36 мкг/сутки. Регулярно наблюдался эндокринологом с коррекцией дозы заместительной гормональной терапии. По данным УЗИ (в возрасте 10 лет) - признаки гипоплазии щитовидной железы. При контроле тиреоидного статуса выявлено повышение ТТГ при нормальном уровне свТ4.

В возрасте 11 лет пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». Выполнено секвенирование панели генов «Врожденный гипотиреоз» - 1) в гене *TSHR* (MIM# 188545; NM 003301) выявлен гетерозиготный вариант с.326G>A:p.R109Q (rs 121908865; MAF=0,00002), описанный при резистентности к ТТГ; патогенный. 2) в гене *DUOX2* (MIM#606759; NM 014080) выявлен гетерозиготный вариант с.3830C>G:p.A1277G (rs143471358; MAF=0,002), описан при гипотиреозе, вариант с неопределенной клинической значимостью. В течение 5 лет мальчик наблюдался регулярно детским эндокринологом. Физическое развитие – выше среднего, пропорциональное. Мальчик учится в средней общеобразовательной школе, оценки – 4 и 5, занимается спортом. Клинически эутиреоз. Несмотря на корректировку дозы LT4, сохранялась гипертиреотропиемия до 9,8 – 17,2 – 37 мкМЕ/мл, в связи с чем пациент госпитализирован повторно в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». При обследовании: ТТГ 15,352 мМЕ/л, при нормальном уровне свТ4 и свТ3 (13,55 и 4,84 пмоль/л соответственно). По данным УЗИ выявлена эктопия щитовидной железы в корень языка. Дозировка LT4 была увеличена до 250 мкг/сут (3,4 мкг/кг), при контроле ТТГ - 11,9 мМЕ/л. Динамическое наблюдение продолжено.

Заключение. Структура ВГ генетически гетерогенна. Молекулярно-генетическое исследование рекомендовано пациентам с ВГ для определения тактики ведения пациента в сложных клинических случаях, в данной ситуации – сохраняющейся гипертиреотропиемии на фоне адекватной дозы LT4. Лиц с некомпенсированным уровнем ТТГ рекомендуется лечить LT4, как и любого другого пациента с первичным гипотиреозом. Поскольку такие пациенты имеют нормальную чувствительность к гормонам щитовидной железы, цель состоит в том, чтобы нормализовать концентрацию ТТГ в их сыворотке.

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/EOAP2024-129>

ГИПОФОСФАТАЗИЯ: СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Кисельникова¹, К.Ю. Белова¹, Н.Д. Вашакмадзе², Н.В. Журкова²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Введение. Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое, прогрессирующее наследственное заболевание, возникающее вследствие мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы (НТИЩФ), приводящее к полиорганным нарушениям и характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, что может затруднять своевременную постановку диагноза.

Материалы и методы. Представлена история заболевания семьи с диагнозом «гипофосфатазия».

Результаты. Поводом для обращения пациентки, 1978 года рождения явились жалобы на боли в суставах нижних конечностей, затруднение походки, астению, нарушение сна. Из анамнеза: с детства отмечает нарушение формирования зубов; в 15 лет – малоэнергетический перелом кости правого предплечья. По поводу данного состояния обследована комплексно, в ходе которого было впервые выявлено снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ): 15 ед/л и 14 ед/л, соответственно. Результаты обследования явились показанием для проведения пациентке полного анализа гена *ALPL*. Обнаружен вариант: в 4 экзоне с. G205A (p. A69T) в гетерозиготном состоянии, не описанная в базах данных *ALPL-SESEP* и *HGMD*.

Второго патогенного варианта не обнаружено. В течение последующих 5 лет наблюдения у пациентки отмечено значительное ухудшение, включая клинические признаки (боли в костях, ограничение подвижности, утомляемость) и лабораторные (уровень ЩФ от 15 до 21 ед/л). С учетом вышеуказанного и для определения дальнейшей тактики, больная была госпитализирована в клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. Был установлен диагноз: Гипофосфатазия, ювенильная форма с поражением костной системы, подтвержденная при молекулярно-генетическом исследовании: мутация в гене ALPL в 4 экзоне с. G205A (р. A69T) в гетерозиготном состоянии и биохимическом исследовании (снижение активности ЩФ). По жизненным показаниям инициирована терапия асфотазой альфа.

В связи с обнаружением у пациентки патогенного варианта гена ALPL, было проведено такое же исследование дочерям: 2007 и 2012 годов рождения. У обеих девочек методом прямого автоматического секвенирования выявлена нуклеотидная замена g.2187613G>A в гетерозиготном состоянии в гене ALPL. При осмотре старшая дочь (на момент обследования - 11 лет) предъявляла жалобы на: нарушение роста зубов и микропсии. Уровень активности ЩФ составлял 413 ед/л. Было установлено динамическое наблюдение за девочкой с контролем уровня ЩФ. В возрасте 14 лет подростка стали беспокоить боли в нижних конечностях, быстрая утомляемость. В динамике уровень ЩФ имеет четкую тенденцию к снижению (с 413 ед/л до 29 ед/л). Учитывая вышеуказанное, девочка была обследована в отделе орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Результаты рентгенологических методов диагностики определили изменения структуры костной ткани по типу остеомаляции, а также, признаки метаболической остеопатии на фоне ГФФ. Учитывая прогрессирующее течение наследственного заболевания, девочке 2007 г.р. выставлен диагноз: гипофосфатазия, тип наследования – аутосомно-доминантный и определено лечение Асфотазой альфа. Младшая сестра, 2012 года рождения, в настоящее время находится под динамическим наблюдением (клинических проявлений ГФФ нет, уровень ЩФ составляет 130 – 150 ед/л.).

Заключение: описанная «семейная» история клинических наблюдений демонстрирует, что проявления ГФФ могут варьировать как по возрасту возникновения первых симптомов, так и по проявлениям самого заболевания.

Контактное лицо: Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль, Россия

Тел. +7 (910) 975-00-04

kiselnikova1@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-046>

ОПЫТ МОСКОВСКОГО РЕГИОНАЛЬНОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АХОНДРОПАЗИЕЙ ПРЕПАРАТОМ ВОСОРИТИД. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ГОДА ТЕРАПИИ

.....
Князева Т.Т., Рыбкина И.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБУ здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Ахондроплазия – наиболее распространенный вид остеохондродисплазий.

1:30 000 новорожденных в России. Характеризуется аутосомно-доминантным характером наследования и обусловлена патогенными миссенс-мутациями в гене FGFR3, который кодирует рецепторы фактора роста фибробластов 3 (FGFR3). Эта мутация препятствует здоровому росту костей. Обычно ген FGFR3 дает команду на выработку белка FGFR3, который вместе с другими белками, такими как CNP, управляет сигналами роста и прекращения роста костей. У больных ахондроплазией этот мутировавший ген приводит к избыточной активности FGFR3, что, в свою очередь приводит к нарушению эндохондрального окостенения. Средний взрослый рост у мальчиков и девочек составляет 130 и 120см. Секреция гормона роста не нарушена.

Восоритид (Voxozogo) - модифицированный рекомбинантный аналог человеческого натрийуретического пептида с-типа (CNP). Единственный препарат, одобренный FDA для лечения ахондроплазии, вызываемой мутациями гена FGFR3, которые были подтверждены результатами генетического анализа, при наличии показаний, возраст старше 2х лет, с целью улучшения динамики роста (позволяет увеличить скорость роста в среднем на 1,5 см/год). Восоритид восстанавливает хондрогенез путем связывания с рецептором натрийуретического пептида В, что приводит к ингибированию нисходящих сигнальных путей гиперактивного гена FGFR3. В результате, Восоритид, как натрийуретический пептид типа С, действует как позитивный регулятор эндохондрального роста кости, так как он способствует пролиферации хондроцитов и их дифференциации.

Материалы и методы. Нами было проведено непрерывное ежедневное лечение восоритидом (в стандартной дозе 15мкг/кг/сут) у детей с ахондроплазией, и представлены результаты за один год. 25 детей получали препарат в течение 12 месяцев (мальчики 14 человек, девочки 11 человек, средний возраст 7,76 лет).

Результаты. У детей, исходная годовая скорость роста составила 3,81см/год. На фоне лечения Восоритидом в течение 12 месяцев, средняя скорость роста во всех возрастных группах увеличилась до 5,36см/год. Так же уменьшилось SDSроста с -3,87 до SDSроста -3,77 (на фоне терапии). Отмечается улучшение показателей SDSнижнего сегмента с -6,3 (до терапии) до -5,9 (на фоне терапии). Ускорения костного возраста на фоне лечения восоритидом не происходит. Однако, заметна четкая тенденция в выраженном отставании КВ у детей младшей возрастной группы (КВ - 5,0) и выравнивание КВ у детей

препубертатного возраста 9-10 лет (КВ максимум -1 или соответствует). Разницы скорости роста у мальчиков и девочек нет. Побочных эффектов на фоне терапии зафиксировано не было.

Заключение. Лечение Восоритидом оказывает безопасное и стойкое ростостимулирующее действие у детей с ахондроплазией. Появление терапевтического варианта лечения, нацеленного на снижение сигналов, исходящих от FGFR3 при ахондроплазии, предоставляет этим пациентам лучшие нехирургические варианты лечения, которые улучшат качество их жизни и сведут к минимуму медицинские осложнения.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-047>

СОДЕРЖАНИЕ 1,25-ДИГИДРОКСИВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Т.Т. Князева, Д.Н. Лаптев, В.А. Иоутси, О.Б. Безлепкина

Институт детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Актуальность. По данным международных исследований, гиповитаминоз D встречается довольно часто практически на всех континентах мира.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) обусловлен аутоиммунным процессом, приводящим к апоптозу бета-клеток островков поджелудочной железы. Витамин D обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием и его дефицит может играть роль в патогенезе СД1.

Цель исследования. Определить содержание витамина D в крови у детей с СД1 в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы. Исследовано содержание витамина 1,25 (ОН)₂ D₃ в сыворотке крови методом тандемной масс-спектрометрии у 92 детей с СД1 в возрасте от 1 до 18 лет. Из них 20 детей с длительностью заболевания до 1 года, 15 детей – больше 10 лет и 57 детей с длительностью от 1 до 5 лет. Исследование проведено одномоментным срезом.

Результаты. Среднее содержание витамина 1,25 (ОН)₂ D₃ в группе детей с длительностью СД1 до 1 года составило 34,4±2,8 мкг/л, в группе детей с длительностью от 1 до 5 лет – 26,6±2,2 мкг/л, в группе детей с длительностью СД1 больше 10 лет – 21,7±1,9 мкг/л. При этом среди детей с длительностью диабета до 1 года только 4 ребенка имели дефицит витамина D, тогда как при длительности более 10 лет из 15 детей у 6 уровень витамина D был ниже 20 мкг/л, а у 3 ниже 10 мкг/л.

Выводы. Таким образом, у детей с СД1 при длительности заболевания менее 1 года не выявлено дефицита витамина D, при длительности от 1 до 5 лет имеет место дефицит витамина D (p<0,05), особенно выраженный при длительности заболевания больше 10 лет. Полученные данные свидетельствуют о необходимости исследования витамина D в крови у детей с СД1 и своевременной его коррекции.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-048>

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И ТРОМБОЗОМ В АНАМНЕЗЕ

Ю.В. Ковалева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) ассоциирован с преждевременной недостаточностью яичников, и 90% пациенток нуждаются в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для инициации или прогресса полового развития и профилактики поздних осложнений дефицита эстрогенов.

Материалы и методы. Приводим клиническое наблюдение пациентки с СШТ, у которой в связи с тромбозом в анамнезе возникли сложности с назначением ЗГТ.

Результаты. Пациентка О., 19 лет. Диагноз СШТ подтвержден – кариотип 45X/46X+der(X).

Менструации до 16 лет отсутствовали, тогда была проведена проба с гестагенами, и в дальнейшем назначен комбинированный препарат 20 мкг этинилэстрадиола с дезогестрелом. После пребывания в жарком климате развилась тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, и гормональный контрацептив отменен.

При осмотре: рост 155 см, вес 55 кг. Молочные железы развиты.

Уровни фолликулостимулирующего гормона в плазме крови 98,04 мМЕ/мл, лютеинизирующего гормона 76,16 мМЕ/мл, антимюллерова гормона 0,03 нг/мл, эстрадиола 49 пг/мл, тиреотропного гормона 1,19 мкМЕ/мл, пролактина 284,53 мМЕ/л. По данным УЗИ органов малого таза матка нормальной величины, эндометрий толщиной 3,2 мм, яичники объемом правый 1,2 см³, левый 1,29 см³, с единичными фолликулами диаметром 3–3,5 мм.

По результатам остеоденситометрии выявлено значимое снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (Z-критерий –1,9SD) и в проксимальном отделе бедренной кости (Z-критерий –2,5SD).

В коагуляционных тестах (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, D-димер) нормакоагуляция. Антифосфолипидный синдром не подтвержден. Выявлены гетерозигота в гене фибриногена

и гене ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и гомозигота в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2), что указывает на умеренный риск тромбофилии.

ЗГТ противопоказана женщинам с тромбозом в анамнезе. При наличии повышенного тромботического риска может быть рекомендовано применение трансдермальных эстрогенов, поскольку они практически не влияют на коагуляцию. Пациентке был назначен 0,06% гель эстрадиола 0,75 мг/сут в сочетании с дидрогестероном 20 мг/сут в циклическом режиме. Через 4 нед от начала приема ЗГТ в гемостазиограмме выявлена гиперкоагуляция – повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до 9 мг%. Гематологом назначен сулодексид 250 ЛЕ дважды в день. Однако через 2 недели отмечено нарастание РФМК до 15 мг%, в связи с чем пациентка переведена на пероральный антикоагулянт дабигатран в дозе 110 мг/сут. На этом фоне показатели гемостаза нормализовались.

На фоне проводимой ЗГТ у пациентки возобновились менструально-подобные реакции, улучшилось общее самочувствие. Через год от начала ЗГТ показатели МПКТ по данным остеоденситометрии улучшились.

Заключение. В ситуации имеющегося в анамнезе тромбоза, а также выявленных полиморфизмов генов системы гемостаза принятие решения о назначении ЗГТ рискованно. В нашем наблюдении пациентка нуждалась в ЗГТ, прежде всего, в связи со значимым снижением показателей МПКТ. В таком исключительном случае может быть рассмотрено назначение ЗГТ парентеральными эстрогенами и метаболически нейтральными гестагенами в сочетании с индивидуально подобранной дозой перорального антикоагулянта.

Контактное лицо: Ковалева Юлия Викторовна, доцент кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова СЗГМУ им. И.И. Мечникова
e-mail: Yuliya.Kovaleva@szgmu.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-049>

СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ГЛЮКОРТИКОИДОВ У ДЕВОЧКИ

В.Г. Козаренко

БУ ХМАО-Югры «Нефтеюганская окружная клиническая больница имени В.И. Яцкив», г. Нефтеюганск

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов (СИДГ) — одна из редких форм первичной надпочечниковой недостаточности, проявляющаяся дефицитом кортизола при сохранной минералокортикоидной функции. Клинические симптомы заболевания проявляются гипогликемическими состояниями, частыми инфекционными заболеваниями в детском возрасте и гиперпигментацией кожи и слизистых. Ввиду нередкого преобладания неспецифических симптомов, диагностика синдрома чаще всего происходит несвоевременно. Частота встречаемости данного синдрома не определена. Являясь генетически гетерогенным заболеванием, преимущественно при СИДГ выявляются дефекты в генах MC2R, MRAP.

Клинический случай.

Девочка О., 2016 г.р., от физиологической беременности, срочных, оперативных родов. Родилась в асфиксии, вес при рождении 3080г, длина 54см, оценка по шкале Апгар 2/7 баллов. На первом году жизни росла с опережением по росту (в 1 год SDS роста +2.82), нервно-психическое развитие по возрасту. Смуглая окраска кожных покровов с раннего возраста. Перенесенные заболевания: внебольничная правосторонняя пневмония, ОРВИ до 3-4 раз в год, ветряная оспа, гастроэнтерит.

Наследственность по эндокринной патологии: сахарный диабет 2 типа у папы, брат по линии отца – избыток веса, высокий рост; двоюродные братья по линии мамы высокого роста. Мама (по национальности чувашка, смуглая кожа) рост 165см. Папа (по национальности русский) рост 176 см.

Впервые гипогликемическое состояние у девочки было зарегистрировано в возрасте 2 лет 4 мес., когда на фоне острого респираторного заболевания отмечена резкая слабость и зафиксирована гипогликемия 1,84 ммоль/л, купированная введением глюкозы. В последующем девочка находилась под динамическим наблюдением педиатра, регулярно проводился контроль гликемии, биохимического анализа крови. Вновь эпизоды гипогликемических состояний стали отмечаться с возраста 4 лет 3 мес. на фоне острых заболеваний: январь 2021г. (1,68ммоль/л на фоне гастроэнтерита); май 2021г. (гликемия 2,3 ммоль/л на фоне ветряной оспы); март 2022 года (гликемия 0,5 ммоль/л на фоне гастроэнтерита). Впервые осмотрена и обследована детским эндокринологом в возрасте 4 г.7 мес. после гипогликемического состояния на фоне течения инфекционного заболевания. Отклонений в гормональном профиле не выявлено (май 2021 года): кортизол в пределах референсных значений, уровень тропных гормонов гипофиза в пределах референсных значений, уровень гликированного гемоглобина в норме - 4,9%. Биологический возраст по результатам рентгенограммы кистей рук равен 6 годам. До весны 2022 года к врачу-специалисту не обращались. После очередного гипогликемического состояния девочка осмотрена и обследована повторно.

Возраст 5 лет 6 мес. При осмотре состояние удовлетворительное. Девочка гиперстенического телосложения, крупные черты лица, «крупные» ладони и стопы, высокого роста (129 см, 3,51 SDS), вес по росту (28 кг, ИМТ 16,83 кг/м², 0,91 SDS). Подкожно-жировая клетчатка развита равномерно, достаточно. Кожные покровы смуглой окраски с бронзовым оттенком, подчеркнутость естественных складок, гиперпигментация коленок, локтей. Тургор тканей физиологический. Отеков нет. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. ЧСС 94 в мин АД - 90/50 мм рт.ст. Щитовидная железа: 0 степени, мягкой консистенции. Половое развитие: Tanner I, по женскому типу. При обследовании выявлены низкие показатели гликемии на фоне острого заболевания: гликемия 0,5 ммоль/л - 2,74 ммоль/л – 4,22 ммоль/л. Отсутствие электролитных нарушений. Нормальные уровни инсулина (4,9 мкМе/мл), гликированного гемоглобина (4,52%). ОГТТ: гликемия натощак – 4,32

ммоль/л, гликемия через 2 часа после нагрузки – 3,95 ммоль/л. При гормональном исследовании выявлен изолированный дефицит глюкокортикоидов: кортизол 0,0 мкг/дл, АКГГ – более 476,0 пг/мл, 17-ОН – 0,1 нг/мл, ренин 103,7 мкМЕ/мл; альдостерон 67,6 пг/мл, СТГ- 0,005 нг/мл. При ультразвуковом обследовании патологии не выявлено. Биологический возраст по результатам рентгенограммы кистей рук равен 7 годам. Девочке выставлен диагноз: E27.1 Первичная хроническая (изолированная глюкокортикоидная) надпочечниковая недостаточность. Соп.: E 34.4 Высокорослость конституциональная. Иницирована заместительная терапия таблетированным препаратом гидрокортизона (кортеф). На фоне начала приема которого отмечена острая аллергическая реакция в виде появления выраженного отека губ, что послужило поводом для смены препарата заместительной терапии на преднизолон в эквивалентной дозе. Девочка обследована на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, проведено молекулярно-генетическое исследование. Подтверждена семейная глюкокортикоидная недостаточность I типа, патология гена MC2R. На фоне проводимой терапии состояние девочки стабильное. Эпизодов гипогликемии не отмечалось, в течение года прибавка в росте 3 см (динамика роста с 3,1 SDS до 2,16 SDS), купирована локальная гиперпигментация кожных покровов.

Таким образом, представленный клинический случай наглядно иллюстрирует трудности диагностики редкого наследственного синдрома. Так в нашем случае пигментация кожи, высококорослость первоначально были соотнесены с конституциональными особенностями ребенка. Гипогликемические состояния отмечались только на фоне острых заболеваний, вне которых самочувствие ребенка было удовлетворительным. А отсутствие изменений гормонального профиля при первом обследовании девочки не позволило установить окончательный диагноз в более раннем возрасте. Описание пациентов с семейным изолированным дефицитом глюкокортикоидов, включающее молекулярно-генетическую диагностику, представляет большой интерес для изучения этого редкого заболевания, несвоевременность диагностики которого может приводить к тяжелым последствиям для здоровья и жизни пациента.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-050>

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА АЛЬСТРЕМА

Д.А. Копытина¹, О.В. Васюкова¹, В.Г. Каверина², О.П. Жарова², Е.Н. Басаргина²

¹ ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

² ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Введение. Синдром Альстрема – редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся дистрофией сетчатки, нейросенсорной тугоухостью, кардиомиопатией (КМП), а также ранним ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Распространенность составляет 1-2:1000000, в настоящее время во всем мире описано около 1200 пациентов. Синдром Альстрема развивается в результате мутаций в гене *ALMS1* и относится к группе цилиопатий. Ожирение развивается у 98% пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 68% пациентов и диагностируется в возрасте 20-30 лет. КМП возникает у 60% пациентов и дебютирует в разные периоды жизни.

Ключевые слова: ожирение, *ALMS1*, кардиомиопатия, преддиабет.

Клинический случай. Пациентка К, 4 лет, госпитализирована с жалобами на избыточную массу тела прогрессирующего характера на фоне выраженной полифагии.

Из анамнеза: от 3 родов в срок, вес при рождении 3300 гр, длина 53 см. Выписана домой на 5-е сутки жизни. Наследственный анамнез по эндокринопатиям не отягощен. С 3-ей недели жизни отмечена одышка, в 1 месяц в связи ухудшением состояния госпитализирована по месту жительства. По данным рентгенографии органов грудной клетки кардиомегалия. Выполнена эхокардиография: дилатация левых камер сердца, снижение сократительной способности миокарда с фракцией выброса (ФВ) 36%, легочная гипертензия. Проводилась ИВЛ, кардиотоническая поддержка, начата терапия ХСН. Переведена в центр сердечно-сосудистой хирургии, где по данным ангиокардиографии исключены ВПС. С возраста 3 месяцев наблюдается в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. ХСН 2А, ФК II по Ross». На фоне терапии ХСН к 8 месяцам достигнута полная нормализация размеров камер сердца и ФВ. В возрасте 3,5 месяцев появился постоянный нистагм, позднее – светобоязнь. Принимая во внимание сочетание КМП с офтальмологической симптоматикой, заподозрен синдром Альстрема, подтвержден по результатам молекулярно-генетического анализа: нуклеотидный вариант с.4150dup в гене *ALMS1* (OMIM 606844), приводящий к сдвигу рамки считывания р.Т1384Nfs*15, в гомозиготном состоянии. У обоих родителей выявлен аналогичный нуклеотидный вариант в гетерозиготном состоянии. Девочка направлена к эндокринологу.

При обследовании в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» объективно: выраженное ожирение с высококорослостью (рост: 110,5 см; SDS роста: 2,05; вес: 27 см; SDS ИМТ: 3,27), при осмотре обращает на себя внимание акантоз шеи и подмышечных впадин, горизонтальный нистагм. По данным лабораторных исследований: диагностирован преддиабет (по результатам при ОГТТ – глюкоза 120 мин – 8,0 ммоль/л), инсулинорезистентность. В гормональном профиле – данных за дефицит/гиперпродукцию тропных гормонов гипофиза не получено. По результатам УЗИ органов брюшной полости – липоматоз. Девочка консультирована врачом-офтальмологом, установлен диагноз гиперметропия высокой степени с астигматическим компонентом обоих глаз, горизонтальный нистагм, светобоязнь. Проведена консультация врача-диетолога, составлен индивидуальный план питания. Учитывая наличие ожирения 3 степени, осложненного нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, липоматозом поджелудочной железы с патогенетической целью при согласии мамы и по решению врачебной комиссии иницирована терапия метформином гидрохлорида 1000 мг в сутки на фоне рационализации питания и адекватной физической нагрузки.

Выводы. В настоящее время специфической терапии для лечения компонентов синдрома Альстрема нет, в связи с чем терапия заболевания сводится к скринингу и коррекции осложнений с целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов с данной патологией. Данный клинический случай демонстрирует важность междисциплинарного взаимодействия в лечении пациентов с синдромом Альстрема.

Контактное лицо:

Копытина Дарья Александровна - аспирант, врач - детский эндокринолог ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия

Телефон: +79156015990

E-mail: dasha_kopytina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-051>

СИНДРОМ DIDMOAD. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кострова И.Б.^{1,2}, Алиомарова П.М.², Гончарова Н.А.³, Солтаханова А.Э.³, Солтаханов Э.М.¹

¹ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

²ГБУ РД ДРКБ им. Кураева Н.М. МЗ РД, г. Махачкала

³ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Синдром DIDMOAD – синдром, как правило, с аутосомно-рецессивным, реже с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся ассоциированными компонентами: несахарный диабет (НД, Diabetes Insipidus), сахарный диабет (СД, Diabetes Mellitus), атрофия зрительных нервов (АЗН, Optic Atrophy), тугоухость (Deafness), которые и образует акроним [1,2] Синдром DIDMOAD, как установлено, является заболеванием, связанным с дисфункцией эндоплазматического ретикулума (ЭР), вследствие мутаций генов WFS1 и WFS2 (CISD2). Эти гены кодируют трансмембранный белки, локализованные в ЭР, что позволяет предположить, что дисфункция ЭР является основным патогенным компонентом синдрома DIDMOAD. Частота встречаемости синдрома DIDMOAD составляет примерно 1: 500000. Клиническая картина синдрома DIDMOAD может быть разнообразной, как со всеми компонентами, так и не полной.

Ключевые слова: синдром DIDMOAD, синдром Вольфрама, сахарный диабет, несахарный диабет

Материалы и методы. В отделении эндокринологии ГБУ ДРКБ Минздрава РД наблюдались несколько семейных случаев с синдромом DIDMOAD.

Результаты. Клинический случай 1. Больная А.Г., 1998г, от 4 беременности, 4 родов. Масса при рождении 4100. Старшая сестра страдала СД, атрофией зрительных нервов, несахарным диабетом – умерла в возрасте 20 лет. В возрасте 6 лет у пациентки манифестация инсулинзависимого СД с потерей массы тела и гипергликемией. Назначена базис-болюсная инсулинотерапия (ИТ). Течение СД нестабильное. В возрасте 8 лет выявлена АЗН. С 9 лет снижение слуха, обусловленное нейросенсорной тугоухостью (НСТ). На основании триады заболеваний заподозрен синдром DIDMOAD. В 10 лет выявлен ЦНД. Обследование выявило гидронефроз обеих почек, гипотоничный, гиперрефлекторный мочевой пузырь, вторичный пиелонефрит. В 2008 году при молекулярно-генетическом обследовании (МГО) выявлена делеция с.1384del10del:pE462fs12stop в гомозиготном состоянии в 8 экзоне гена WFS1. Клинический случай 2. Больная И.А., 2011г., от 1 беременности от близкородственного брака (родители двоюродные сибсы). С 8 лет манифестация инсулинзависимого СД. С момента манифестации находится на базис-болюсной ИТ. Течение СД нестабильное с выраженными колебаниями гликемии. В возрасте 8 лет выявлена НСТ. В возрасте 11 лет выявлена АЗН. Наблюдаются эпизоды энкопреза. При МГО определена мутация в гене WFS1 в гомозиготном варианте с.1522 1523 del: p.Y508fs. Клиническое течение протекает в виде неполного варианта синдрома DIDMOAD в отсутствие ЦНД в возрасте 12 лет. Клинический случай 3. Больная И.А., 2012г., от 2-й беременности, близкородственного брака, сестра больной И.А.. В 2,5 года стали отмечаться генерализованные судороги. С 3 лет выявлен ЦНД. В 7 лет выявлен СД. Компенсация СД только базальным инсулином. Сопутствующая патология: ВПС, пиелозктазии, гастроэзофагальный рефлюкс, эпилепсия. При МГО выявлена мутация в гене WFS1 в гомозиготном варианте с.1522 1523 del: p.Y508fs, идентичная найденной у сестры. Течение синдрома DIDMOAD протекает в отсутствие НСТ.

Заключение. Анализируя данные клинические случаи, можно предполагать различные варианты течения синдрома DIDMOAD, зависящие от наследуемых вариантов мутаций в гене WFS1, отличающиеся между собой как тяжестью течения, так и составом патологических состояний. По количеству составляющих синдром DIDMOAD может быть полным или неполным. На данный момент уже известно, что синдром DIDMOAD может иметь как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования, который встречается значительно реже.

Контактное лицо: Кострова Ирина Борисовна – зав.отделением эндокринологии ГБУ ДРКБ им Кураева Н.М. МЗ РД, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, РД, Россия

Телефон: +79034248968

Email: ira-kostrova@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-052>

ГИПОТИРЕОЗ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ДАУНА, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.Т. Кошлакова^{1,2}, С.И. Маляевская²

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница», г. Архангельск

²ФГБОУ ВО «СГМУ» (г. Архангельск) Минздрава России

Введение. Синдром Дауна — это одно из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Согласно российским исследованиям, нарушения функции щитовидной железы у таких детей встречается в 50 % случаев. Врожденный гипотиреоз выявляется у 1,8-3,6 % случаев, гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита в 0,3-1,4 % случаев, субклинический гипотиреоз в 25,3-32,9 % случаев, а гипертиреоз в 0-2 % случаев.

Материалы и методы. Мальчик, 4 года, обратился в клинику в возрасте 2 лет 3 мес. с жалобами на выраженную задержку психо-моторного развития и запоры.

Из анамнеза жизни: Родился в срок 39 нед. с весом 2910, 48 см. При рождении состояние тяжелое по комбинированному врожденному пороку сердца (ВПС), фенотипически синдром Дауна. Диагноз синдрома Дауна подтвержден кариотипированием. Кариотип 47 ХУ, выявлена трисомия 21, мейотическое нерасхождение.

В структуре синдрома выявлены: ВПС, атрио-вентрикулярная коммуникация, межпредсердное сообщение, ФК 3-4 (получает базисную терапию капотен и верошпирон), двухсторонняя сенсо-невральная тугоухость 3 степени слева, 4 степени справа, задержка психо-моторного и речевого развития.

Из анамнеза заболевания: В возрасте 1,5 мес. мальчик был переведен в перинатальный центр Санкт-Петербургского педиатрического университета для оперативного лечения врожденного порока сердца. Оперирован в 02.2020. При обследовании выявлен гипотиреоз в структуре синдрома Дауна (ТТГ — 10,3 мМЕ/мл, Т4 св. - 15,6 пмоль/л, при нормальных данных неонатального скрининга (ТТГ = 3,58 мМЕ/л)). В лечении левотироксин 12,5 мкг/сут. (3 мкг/кг/сут.) с последующим увеличением дозы до 25 мкг/сут. (6 мкг/кг/сут.)

В дальнейшем наблюдался у эндокринолога по месту жительства нерегулярно.

При осмотре (спустя год отсутствия) отмечено отставание в росте (SDS роста = -2,14 SD), выраженная задержка психо-моторного развития (мальчик не сидел, не ползал, не стоял), отмечались хронические запоры до 3 дней.

При обследовании выявлена выраженная гиперхолестеринемия (общий холестерин — 6,84 ммоль/л (до 5,2), ЛПНП — 4,66 ммоль/л (до 3,37), триглицериды — 2,13 ммоль/л (до 1,7)), субклинический гипотиреоз (ТТГ — 4,62 мМЕ/л, Т4 св. - 12,68 пмоль/л (11,5-20,4)) при нормальном уровне антител к ТПО — 10,8 ЕД/мл (до 30), гипоплазия щитовидной железы по УЗИ (суммарный объем = 1,03 куб. см), костный возраст на 3 года.

На фоне коррекции заместительной гормональной терапии с увеличением дозы до 3,5 мкг/кг/сут. в течение полугода отмечено значимое улучшение психо-моторного развития, купирование запоров. Мальчик начал сидеть, ползать, вставать и ходить у опоры. При контрольном обследовании уменьшилась гиперхолестеринемия и дислипидемия (общий холестерин — 6,15 ммоль/л (до 5,2), ЛПНП — 3,38 ммоль/л (до 3,37), триглицериды — 2,2 ммоль/л (до 1,7)), достигнут эутиреоз (ТТГ — 1,61 мМЕ/л, Т4 св. - 14,7 пмоль/л).

Результаты: Адекватная заместительная терапия позволяет значимо улучшить качество жизни таких пациентов.

Заключение: Симптомы основного заболевания могут маскировать гиподисфункцию щитовидной железы. Своевременное выявление и коррекция гипотиреоза у таких пациентов позволяют улучшить их качество жизни.

Контактное лицо: Кошлакова Ольга Тимофеевна, врач-детский эндокринолог, ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница», Архангельск
Телефон +79095563956

E-mail: koshlackowa.olga@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-053>

СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО Х-СЦЕПЛЕННОГО ДОМИНАНТНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

Л.Ю. Крошина^{1,2}, Е.И. Косинова³

¹ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», медицинский институт, Орел

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

³ООО «Клиника Диксион», Орёл

Введение. Гипофосфатемический рахит (ГФР) - группа заболеваний, характеризующихся развитием рахитических изменений в костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма. Наиболее распространенной формой является Х-сцепленный доминантный ГФР. Причина развития данного заболевания — инактивирующие мутации в гене PHEX. В настоящее время доступно молекулярно-генетическое исследование, которое позволяет верифицировать диагноз, назначить патогенетическую терапию, тем самым улучшить прогноз пациента.

Описание клинического случая. Девочка, Л., 12 лет. Ребенок от беременности, протекавшей без патологии. Роды срочные путем кесарева сечения (обвитие пуповиной). Рост и развитие без особенностей, задержки темпов роста не регистрировалось. Единственный ребенок в семье. Наследственный анамнез: у отца девочки варусная деформация нижних конеч-

ностей с трехлетнего возраста, перенес несколько оперативных вмешательств, медикаментозную терапию не получал. У бабушки по отцовской линии и её сестры также имеется деформация нижних конечностей, прогрессирующее ограничение двигательной активности.

С 4 лет у девочки начали отмечать деформацию правой, а затем левой нижней конечности. При осмотре ортопедом выявлено укорочение правой ноги на 0,5 см, уплощение продольного свода стоп. Установлен диагноз: Продольное двухстороннее плоскостопие, варусная деформация нижних конечностей. Рекомендовано консервативное лечение (ЛФК, массаж, корректирующая обувь). Принимала холекальциферол в дозе 7500 МЕ в сутки. Переломов не было. В июне 2023 года по рекомендации ортопеда выполнено лабораторное обследование: креатинин крови 40 мкмоль/л, кальций крови 2,49 ммоль/л, кальций ионизированный 1,2 ммоль/л, фосфор крови 0,78 ммоль/л, ЩФ 573 Ед/л, паратгормон 44 пг/мл, креатинин мочи 6,9 ммоль/л, фосфор мочи 26,2 ммоль/л. % TRP 80,4% (85-95), ТmP/GFR 0,63 ммоль/л (0,97-1,64). Данных за нефрокальциноз не выявлено. По результатам девочка консультирована генетиком, детским эндокринологом. Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлен гетерозиготный вариант с.1368 G>T в гене PHEX. Установлен диагноз «X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит». Девочка обследована в НМИЦ эндокринологии (январь 2024 года). Учитывая установленный диагноз, период активного роста ребенка, наличие выраженных рахитических изменений трубчатых костей (межмышечковое расстояние 9 см), выраженные рахитические изменения на рентгенограмме (индекс RSS=3 балла) рекомендовано назначение терапии препаратом моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23, Буросумаб. Документы поданы в фонд «Круг Добра». До обеспечения препаратом Буросумаб начата терапия препаратами фосфора и альфакальцидола.

По результатам молекулярно-генетического исследования у отца пациентки выявлен гемизиготный вариант с.1368 G>T в гене PHEX. Рекомендовано обследование для определения тактики дальнейшего лечения.

Заключение. Повышение доступности молекулярно-генетического исследования позволяет установить диагноз X-сцепленного доминантного ГФР, назначить патогенетическую терапию, провести генетическое консультирование и обследование родственников.

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

Тел.: 89803600120

E-mail: lu-kr@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-123>

ТЕТРАСОМИЯ ПОЛОВОЙ X-ХРОМОСОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С ВЫСОКОРОСЛОСТЬЮ

Е.Г.Кулакова^{1,2}, Ч.В.Дагбы¹, И.Г.Рыбкина¹

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² Кафедра педиатрии имени академика М.Я.Студеникина ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Тетрасомия половой хромосомы, 48,XXXX - это редкая хромосомная анеуплоидия (1 на 100 женщин), связанная с нейрокогнитивными нарушениями, задержкой речевого развития, быстрыми темпами роста в период с 4 до 13 лет, повышенной частотой инфекций дыхательных путей в раннем возрасте. В мировой литературе также описано преждевременное истощение яичников у пациенток с тетрасомией и, как следствие, появление остеопороза, в связи с чем требуется своевременная диагностика и назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Выявление пациенток с 48,XXXX затруднена в связи с отсутствием специфических фенотипических проявлений синдрома, а сочетание тетрасомии с трисомией может приводить к вариациям симптомов.

Описание клинического случая:

Пациентка П., 17 лет, наблюдается в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 15-летнего возраста. Из анамнеза известно, что впервые пациентка обратилась к эндокринологу по месту жительства в 13 лет с жалобами на высокие темпы роста (данных роста нет). Амбулаторно уровень СТГ, ИПФР-1 не исследовался, в гормональном профиле эутиреоз. Костный возраст соответствовал паспортному.

Из раннего анамнеза: ребенок от 1 беременности, масса тела при рождении 3070 г. (SDS -0,89), длина тела 50 см (SDS +0,06), самостоятельные роды в срок. Наследственный анамнезотягощен по СД2 типа: по материнской линии у бабушки СД 2 типа. Семейный анамнез по росту: рост матери - 176 см (Бабушка по матери: рост - 165 см; Дедушка по матери: рост - 186 см); Рост отца - 184 см (Бабушка по отцу: рост - 170 см, Дедушка по отцу: рост - 170 см). Среднеродительский рост (СР): 173,5 см (SDS СР +1,91).

Объективно в первую госпитализацию в 15 лет: рост 186 см (SDS роста +3,97), на коже пятна по типу «кофе с молоком» размером 6,5 см x 12 см на левой руке и 1,0 см x 3,0 см на спине, половое развитие Таннер 5, менструации с 13,5 лет, регулярные 1 раз в 28 дней. В гормональном профиле уровень ИФР-1 260,00 нг/мл (207,00 — 444,00), базальный уровень СТГ 5,04 нг/мл (0,47-5,01), по данным глюкозотолерантного тестирования (СГТТ) на подавление СТГ максимальный выброс составил 1,07 нг/мл (убедительных данных подавления СТГ нет). По данным УЗИ органов малого таза двурогая матка. На КТ головного мозга с в/в контрастированием (ребенок носитель брекетов) - без структурной патологии. Проведено кариотипирование - установлен кариотип 48,XXXX/47,XXX. Рентгенография кистей – костный возраст на 16 лет (ускорение костного

возраста на 1 год).

Повторная госпитализация в 17 лет: рост 189 см (SDS роста +4,49), SDS ИМТ -2,04, базальный СТГ 6,02 нг/мл (0,00 - 5,01), по данным СГТТ - СТГ 1,26 нг/мл (подавления СТГ нет). Уровень половых гормонов соответствует стадии пубертата и фазе менструального цикла: ФСГ 2,82 МЕ/л (1,7-18,5), ЛГ 2,45 МЕ/л (1.1-66.9), эстрадиол 203,26 пМоль/л (59,10 - 874,6). КТ головного мозга: в ямке турецкого седла определяется мягкотканное образование размерами 9x8 мм, плотностью +45 ед.Н, равномерно интенсивно накапливающее контрастный препарат - увеличенный гипофиз (КТ проведено в связи с наличием брекетов). МРТ головного мозга: структурные изменения гипофиза более соответствуют кисте кармана Ратке.

Вывод: Представленный клинический случай демонстрирует трудности выявления пациенток с хромосомной анеуплоидией среди женского населения, отсутствие специфических фенотипических признаков характерных для данного синдрома. В мировой литературе нет информации о гиперпродукции СТГ у пациенток с 48,XXXX, являющихся причиной высокорослости, также нет статистических данных по риску новообразований головного мозга. Таким образом, необходимо проводить кариотипирование девушек с конституциональной высокорослостью более +3SD с целью выявления возможных хромосомных аномалий, наличия новообразований головного мозга и, при установлении преждевременного истощения яичников, назначение ЗГТ для профилактики остеопороза.

Контактное лицо: Кулакова Екатерина Геннадьевна, врач-детский эндокринолог, ассистент кафедры педиатрии имени академика М.Я.Студеникина ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Телефон: +79264637469

E-mail: katrenskul@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-054>

ПЕРВОЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОПИСАНИЕ ТРЕХ НЕРОДСТВЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГЕРОИДНЫМ СИНДРОМОМ КОККЕЙНА

А.Л. Кунгурцева, А.В. Попович, Ю.В. Тихонович, Т.Е. Иванникова, А.В. Витебская

ФГАУО ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Введение. Синдром Коккейна – один из синдромов преждевременного старения с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание связано с нарушением механизма репарации ДНК и характеризуется выраженной задержкой роста, тяжелыми неврологическими нарушениями, аномальной фоточувствительностью, поражением зрения и слуха, преждевременным старением.

Частота синдрома Коккейна составляет 1 случай на 250 000 живорожденных, распространенность: 1 на 2,5 млн человек. Патогенетическая терапия в настоящее время не разработана.

Существует несколько форм заболевания. Случаи синдрома Коккейна типов А (CSA) и В (CSB) ассоциированы с мутациями в генах *ERCC8* и *ERCC6*.

Впервые в Российской Федерации мы приводим описание трех неродственных пациентов с синдромом Коккейна типов А и В.

Описание клинических случаев

Девочка С., 8 лет 3 мес с гомозиготным вариантом с.467_468dupAC (p.Cys157fs) в 5 экзоне гена *ERCC8*, диагноз «синдром Коккейна, тип А».

Девочка С., 8 лет 3 мес При рождении: длина 51 см (SDS +0,62), вес 3060 г (SDS -0,92). После 1 г - мышечная дистония с умеренной задержкой моторного развития. После 2 лет – неустойчивость стояния, шаткость походки. К 3 г – атаксия, задержка психомоторного развития, снижения темпов роста и набора веса. К 5 г - появление специфического фенотипа, мозжечковая атаксия, спастическая диплегия, дизартрия.

Девочка Н., 4 года 11 мес, с компаунд-гетерозиготной мутацией с.1821+1G>A/с.2566C>T в гене *ERCC6*, диагноз «синдром Коккейна, тип В», рожденная от неродственных здоровых родителей на 42 нед путем кесарева сечения. При рождении: длина 55 см (SDS +2,87), вес 3180 (SDS -0,63), фенотип без особенностей. С 2 мес – задержка психомоторного развития, микроцефалия, сходящееся косоглазие. С 5 мес – прогрессирующее снижение темпов роста, дефицит веса. В 9 мес. диагностирована врожденная частичная катаракта обоих глаз, после 1 г – формирование характерного фенотипа, гибельных контрактур 3-4 пальцев кисти, контрактур тазобедренных суставов.

Мальчик К., 15 лет 11 мес., с гомозиготным вариантом с.4146delG (p.Gly1382fs) в 21 экзоне гена *ERCC6*, диагноз «синдром Коккейна, тип В», рожденный от близкородственного брака. При рождении: длина 49 см (SDS -0,92), вес 3000 г (SDS -1,34), крипторхизм. В 3 мес диагностирована врожденная катаракта обоих глаз. После 2 лет – регресс моторных навыков, нарастающая спастическая диплегия, контрактуры суставов нижних конечностей, появление характерного фенотипа, атрофия зрительного нерва, снижение слуха.

При обследовании в отделении у всех детей отмечалась выраженная задержка роста (SDS роста от -4,40 до -9,56); тяжелый дефицит массы тела (SDS ИМТ от -3,19 до -6,60); особенности фенотипа: микроцефалия, глубоко посаженные глаза, оттопыренные ушные раковины, микрогнатия; нарушения зрения и слуха; костно-суставные изменения (множественные контрактуры малых и больших суставов). Неврологические нарушения варьировали от умеренных (диффузная мышечная гипотония, дизартрия, полинейропатия) до тяжелых (мозжечковая атаксия, тяжелая задержка психомоторного развития).

Заключение. Представленные клинические случаи расширяют наши знания о синдроме Коккейна, как одном из синдромов преждевременного старения, демонстрируя вариабельность клинических проявлений и тяжести течения.

Контактное лицо: Кунгурцева Анастасия Леонидовна, врач-детский эндокринолог; соискатель ученой степени кандидата медицинских наук ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Телефон: +7 (914)-669-08-23

E-mail: kungurtseva.al@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-055>

5 СЛУЧАЕВ СИНДРОМА АЛЬСТРЕМА

Т.Л. Кураева, А.А. Федоринин, М.П. Колтакова, Е.В. Титович

ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ, г. Москва

Введение. Синдром Альстрема — редкое прогрессирующее мультисистемное, заболевание, с чрезвычайной вариабельностью клинических проявлений, относится к редким моногенным цилиопатиям. В группу цилиопатий входит множество тяжелых заболеваний, таких как синдром Барде-Бидля, синдром Жубера, врожденный амавроз Лебера и др. Все они связаны с нарушением процесса образования цилий. Цилии (реснички или жгутики) — органеллы, расположенные на поверхности практически любых типов клеток, что обусловило выраженный клинический полиморфизм различных форм цилиопатий. Синдром Альстрема впервые описан в 1959 г. Карлом-Генри Альстремом из Швеции: основными симптомами синдрома являлись врожденная дегенерация сетчатки, ведущая к слепоте, ожирение с детства и сахарный диабет 2 типа (СД2). Заболеваемость синдрома Альстрема до конца неизвестна, предполагается, что она может варьировать от 1 на 500 000 до 1 на 1 000 000. Учитывая низкую распространенность синдрома и связанную с этим недостаточную информированность практикующих врачей, а также широкий спектр симптомов, их диагностика часто бывает затруднительна. К этому следует добавить, что разные симптомы появляются в разном возрасте, их постепенное нарастание осложняет клиническую диагностику синдрома.

С разработкой методов молекулярно-генетических исследования стала возможной верификация диагноза синдрома Альстрема. К настоящему времени известно, что развитие синдрома вызвано гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами гена *ALMS1*, идентифицированного на коротком плече 2-й хромосомы. Ген кодирует белок *ALMS1*, локализуемый в центросомах и основании ресничек, однако его функция пока неизвестна.

Среди наиболее частых и значимых проявлений синдрома Альстрема выделяют дегенерацию сетчатки, тугоухость, кардиомиопатию, нефропатию, выраженную гипертриглицеридемию и инсулинорезистентность. Симптомы появляются в младенчестве с большой вариабельностью возраста начала и степени тяжести

Одним из наиболее частых симптомов (до 76%) является ожирение (без избытка массы тела при рождении), появляющееся на первом году жизни. Степень его нередко уменьшается с возрастом. В 37% случаев синдрома Альстрема наблюдается инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) с высоким уровнем инсулина и С-пептида, с очень высокими индексами инсулинорезистентности (ИР), клинически проявляющуюся в виде выраженного черного акантоза, которую связывают с высоким уровнем триглицеридов, характерным для данного синдрома.

Следующим проявлением синдрома является низкорослость, которую в допубертатном возрасте связывают с недостаточным резервом гормона роста для высвобождения гормона роста-аргинин при нормальном уровне ИФР. Однако в пубертатный период низкорослость, как считается, обусловлена гиперинсулинизмом, приводящим к преждевременному закрытию зон роста.

Наиболее специфичными проявлениями синдрома Альстрема являются проявления колбочково-палочковой дегенерации сетчатки клинически в виде светобоязни и нистагма, появляющиеся около 6-месячного возраста, а также развитие нейро-сенсорной тугоухости, в основном к 10-летнему возрасту. Специфичной является патология сердечно-сосудистой системы. Начало кардиомиопатии может варьироваться, но в 42% случаев клиника проявляется до 4 месяцев жизни. В связи с высокой смертностью при развитии данной патологии диагноз может быть недооценен. У 1 из 5 выздоровевших детей проявляются рецидивы или симптомы застойной сердечной недостаточности. Треть взрослых пациентов с синдромом Альстрема имела скрытую сердечно-сосудистую недостаточность. Посмертно в 75% случаев выявляется фиброз миокарда.

Проблемы с почками начинаются в середине детства или во взрослом возрасте. Сообщается о случаях развития терминальной почечной недостаточности уже в конце подросткового возраста. Поражение почек при синдроме Альстрема не имеет связи с СД2, кардиомиопатией, что позволяет предполагать, что заболевание может быть основным проявлением синдрома. Описан случай удачной трансплантации почки пациенту 42 лет с синдромом Альстрема.

Впервые в нашей стране 2 случая синдрома Альстрема были описаны Л.Н.Щербачевой с соавт. (2007) с очень яркой клинической симптоматикой, которые мы в дальнейшем использовали при установлении клинического диагноза в случаях таких же клинических проявлениях в период низкой доступности молекулярно-генетической верификации диагноза. Коротко приводим наши наблюдения.

«ЭНДОКРИННАЯ ОРФАНЕТИКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

Пациент К.К. 16 лет 6 мес - Горизонтальный нистагм 7 мес - Перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития 11 мес - Снижение остроты зрения 1 год - Ожирение 3 года - Колбочковая дисфункция, сходящиеся косоглазие, дистрофия сетчатки 6 лет - Гепатомегалия 8 лет - Тугоухость III ст. 12лет - Нарушенная толерантность к глюкозе 14 лет - Сахарный диабет 2 типа (HbA1c-10,9%)	Пациент М.А. 17 лет Ожирение (с первых мес жизни) Нистагм, гипоплазия ДЗН, светобоязнь (6 мес 1 год) Тугоухость Нефропатия (13 лет) (уровень белка 5,3 г/л) Сахарный диабет 2 тип (15 лет) (HbA1c-5,8%) Рост 157 см (SDS = -2,3), масса – 91 кг, ИМТ = 35кг/м2 Дифференцировка скелета (соответствует половозрелому субъекту) Таннер 2-3 (Ах –2, Р– 3, testis 8-10 мл) АД 150/100 мм рт ст Аcontosis nigricous
АЛТ – 152 ед/л АСТ – 87 ед/л ГГТ – 3558,8 ед/л С-пептид – 18,5 ИРИ – 1128 ФСГ – 16.615 ед/л Тестостерон – 4,7 нмоль/л	Об. Холестерин – 6,7 АЛТ – 49,9 ед/л АСТ – 27,9 ед/л С-пептид – 10,9 нг/мл ИРИ – 855 ЛГ – 17 ед/л ФСГ – 11,2 ед/л Тестостерон – 6,7 нмоль/л
Пациент С. 17 лет Раннее детство – избыточная масса тела 5 мес – светобоязнь, снижение остроты зрения 5 лет - кардиомиопатия 13 лет – нарушение толерантности к глюкозе 17 лет – Сахарный диабет 2 типа 17 лет – Ожирение 3 степени Рост – 150см (SDS =-2,03). Вес – 89 кг. ИМТ = 39,5 SDS ИМТ = 3,57 АЛТ – 63,3 ед/л АСТ – 68,3 ед/л Триглицериды – 5,0 ммоль/л	Пациент П. 10 лет К 6 мес. - интенсивное нарастание массы тела В 8 мес. – нистагм, светобоязнь В 6 лет – тугоухость 1 степени Нефропатия (уровень белка 5,3 г/л) С 10 лет Сахарный диабет 2 типа (HbA1c-5,8%) Рост 152 см SDS = 3,09 (100 перцентиль), Масса тела 76 кг, ИМТ 32,8. Дифференцировка скелета на 14 лет. Артериальная гипертензия до 130/80 мм рт ст Аcontosis nigricous АЛТ – 212 ед/л АСТ – 78 ед/л С-пептид – 10,1 нмоль/л

Пациент Г. 15 лет (2018) 2,5 мес - Светобоязнь 6 мес – Ожирение 11 мес – Горизонтальный нистагм 6 лет - ЧАЗН 7 лет – Нарушение толерантности к глюкозе (Hb1Ac – 7.7%)_ 10 лет – Тугоухость 15 лет – Микроальбуминурия (172 мг/л) Рост: 162 см SDS роста: 0.016 Вес: 74 кг ИМТ: 28.2 кг/м2 SDS ИМТ: 1.654 АД 130/90 мм.рт.ст. Аcontosis nigricous Об. Холестерин – 5,74 Триглицериды – 3,18 АЛТ – 103 ГГТ – 69 С-пептид – 6,82
--

Молекулярно-генетическое исследование проведено в двух семьях. Были выбраны 6 наиболее часто встречающихся в европейских популяциях мутаций гена ALMS1 из 15 известных на то время: 2141delCT, 6751delTCAC, 7192insA, C10483T, 10775delC, G10992A.

По полученным данным, в семье пациента М. оба родителя являются гетерозиготными носителями мутации 2141delCT гена ALMS1, а ребенок унаследовал мутантные аллели от обоих родителей и является гомозиготным носителем этой мутации.

В семье пациента К. у матери обнаружена мутация 2141delCT. Других мутаций из изученных локусов гена ALMS1 в семье обнаружено не было. Отцовство в данной семье было подтверждено с использованием пяти локусов набора Тапотолиги. Вероятно, в семье пациента К. имелись более редкие мутации, идентификация которых не проводилась.

На наш взгляд важно, что проведенное исследование подтвердило диагноз синдром Альстрема в одной из обследованных семей. Близкий фенотип у всех пациентов позволяет отнести приведенное наблюдение к классическим проявлениям синдрома Альстрема.

Прогноз для жизни неоднозначный. В большинстве исследований отсутствует длительное катамнестическое наблюдение. По имеющимся у нас данным, один из пациентов в возрасте 17 лет был найден дома с признаками наружного кровотечения, можно предполагать, вследствие варикозного расширения вен пищевода (вскрытия не проводилось). Патогенетическая терапия отсутствует. В задачу врача входит оказание возможной помощи в отношении уменьшения клинических проявлений, составляющих синдрома.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-056>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ DIDMOAD-СИНДРОМА В НАШЕ ВРЕМЯ

Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов

ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ

DIDMOAD-синдром (акроним основных составляющих Diabetes Insipidus – несахарный диабет, Diabetes Mellitus – сахарный диабет, Optic Atrophy – атрофия диска зрительного нерва, Deafness – глухота) или синдром Вольфрама (более раннее наименование - по фамилии автора, его описавшего) – редкое (1:500 тыс, 1:770 тыс) тяжелое прогрессирующее дегенеративное заболевание, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Хронология появления основных составляющих длительное время описывалась следующим образом: инсулинозависимый сахарный диабет (СД) и атрофия дисков зрительных нервов (АДЗН) – в 1-ом десятилетии жизни, несахарный диабет (НД) и сенсоневральная тугоухость – во 2-м десятилетии, поражение мочевыделительной системы – в 3-м десятилетии, поражение ЦНС – в 4-м десятилетии жизни. Однако уже тогда мы наблюдали в ряде случаев значительные отступления в пользу более ранних сроков их манифестации. Мы наблюдали пациента 7 лет, у которого СД диагностирован в 4 года, несахарный диабет в 8 лет (диурез превышал 15 л/сут), снижение остроты зрения замечено в 9 лет. При обследовании в 9 лет – рост на 4 года, отставание в психомоторном развитии, гепатомегалия, выраженная атония мочевого пузыря, двусторонний гидронефроз, мегауретер, двусторонняя сенсоневральная тугоухость II ст., АЗН, тапеторетинальная абитрофия, беспигментная форма, катаракта. Возможно поражение и других органов, в том числе сердечно сосудистой системы. В нашей группе наблюдения был пациент с рано развившейся полной формой синдрома (АЗН с 5 лет, СД с 7 лет, НД – с 7 лет, в 11 лет диагностированы двусторонний гидронефроз, мегауретер, атония мочевого пузыря, хронический пиелонефрит, в 12 лет – ХПН, интермиттирующая стадия, установлена цистостома с положительным эффектом (снижение уровня мочевины и креатинина). Обнаружены мутации в 8 экзоне гена Вольфрамина с.2104G>T (p.Gly702Cys) и с.1943G>A (p.Trp648Term). Пациент умер в возрасте 22 лет от сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Отражением наших наблюдений была публикация «Однотипность и полиморфизм DIDMOAD-синдрома» в журнале «Проблемы эндокринологии. Клинические проявления, как впервые было доказано немецким генетиком Т.М. Стромом с соавт. (1998), обусловлены мутациями в гене WES1, с развивающимися нарушениями и даже потерей функции белка вольфрамина, который, в свою очередь, контролирует функцию эндоплазматического ретикула в разных тканях.

С расширением доступности молекулярно-генетического исследования гена WES1 наблюдается все больше наблюдений легких – «нетипичных» случаев синдрома. Приводим наше наблюдение. Пациент 11 лет, с СД1, диагностированным в 7 лет в состоянии кетоза. В дальнейшем стабильное течение диабета (HbA1c 7,4%) с небольшой потребностью в инсулине (0,4 ед/кг) и частично сохранной функцией β-клеток (С-пептид 0,6 нг/мл) через 4 года, при отсутствии аутоантител: GADA, IA-2, ZnT8A. Для исключения MODY было проведено молекулярно-генетическое исследование на панели генов «Сахарный диабет-Гиперинсулинизм». Неожиданно для нас в гене WFS1 были выявлены два гетерозиготных варианта: замена с.1943G>A, p.Trp648X, описан, патогенный; и делеция в 8 экзоне (с.862-1 868del) – вариант не описан в литературе. Исследования здоровых родителей подтвердило транс-положение найденных вариантов: у матери гетерозиготный вариант с.862-1 868del в гене WFS1, у отца с.1943G>A, p.Trp648X в гетерозиготном положении. При углубленном обследовании диагностированы двусторонняя сенсоневральная высокочастотная тугоухость и деколорация диска зрительного нерва. В литературе имеются описания наблюдений диагностики синдром и в более старшем возрасте. Для объяснения клинического полиморфизма заболевания проводится изучение связи генотип-фенотип.

Причины поздней диагностики DIDMOAD-синдрома многочисленны. И в первую очередь – это выраженное нарушение традиционных сроков проявления составляющих и их количества. По литературным данным, полная форма синдрома наблюдается менее чем у 1/3 пациентов, СД не является клиническим признаком более чем у 20% пациентов, у 15% СД и АЗН отсутствуют к 18 г.

В то же время, своевременная диагностика синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, несмотря на отсутствие патогенетических методов терапии, позволяет проводить профилактику прогрессирования ряда его проявлений (в первую очередь, направленные на замедление прогрессирования атонии мочевого пузыря, своевременное подключение терапии несахарного диабета, проведение кохлеарной имплантации и пр).

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР №123021000040-9 «Модель персонализированного прогнозирования риска сахарного диабета у детей на основе молекулярно-генетических маркеров в этнических группах Российской Федерации и при семейных случаях заболевания».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-057>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ (ПСМ) ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (НСД) С DEND-СИНДРОМОМ И МУТАЦИЯХ В ГЕНЕ *KCNJ11* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ИХ НАЗНАЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ НСД

Т.Л. Кураева¹, И.В. Гунбина², А.О. Емельянов¹, И.И. Яхина¹, А.С. Северина¹, Г.Н. Светлова¹, Д.Н. Лаптев¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», г. Москва

² ГБУЗ «ЧОКБ», г. Челябинск

Ведение

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – одна из моногенных форм сахарного диабета, чаще всего манифестирующая в первые 6 месяцев жизни. НСД характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. Из множества генов, мутации в которых приводят к развитию заболевания, наибольшее практическое значение имеют активирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих калиевые каналы. Уникальность НСД с данными мутациями состоит в возможности перевода таких пациентов с инсулинотерапии на ПСМ. DEND-синдром (development delay, epilepsy, neonatal diabetes) – наиболее редкая и тяжелая форма НСД, характеризующаяся триадой – задержкой интеллектуального развития, эпилепсией и неонатальным диабетом. Более легкая форма синдрома, без эпилепсии, получила название iDEND-синдром. Их развитие обусловлено экспрессией указанных генов НСД не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в нервной ткани. Большинство мутаций развивается de novo, только в редких случаях заболевание носит семейный характер. В настоящее время появились сообщения об эффективности применения ПСМ в отношении улучшения неврологического статуса у пациентов с DEND-синдромом при раннем их назначении.

Цель

Оценка важности раннего проведения генетического тестирования при НСД и ухудшения прогноза в отношении развития нервной системы при позднем назначении ПСМ на примере одной семьи.

Пациент Д., 4 года:

Ребёнок от 3 беременности от матери с неонатальным сахарным диабетом. Беременность: на фоне хронической плацентарной недостаточности, НМПК 1А степени, многоводие, умеренной преэклампсии. Гестационная АГ. Синдром задержки роста плода 2 степени. Роды: преждевременные оперативные на сроке 36 недель. При рождении вес: 2240 г. (SDS -1,25), длина тела: 46 см (SDS -0,81). По шкале Апгар 7/7.

Гипергликемия выявлена на 3-и сутки от рождения, проводилась инсулинотерапия. Дистанционно консультирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», предположен диагноз: «неонатальный сахарный диабет», направлена кровь на молекулярно-генетическое исследование. На 7 сутки жизни до получения результатов генетического исследования переведен на терапию ПСМ – глибенкламид 1,75 мг в дозе 1/8 таб 2 раза в день, в течение 2 недель доза увеличена до 1/8 таб 4 раза в день. При молекулярно-генетическом исследовании – выявлена мутация в гене *KCNJ11* (гетерозиготная R201C, описанная при перманентном НСД).

Ребенок воспитывается бабушкой. Лечение глибенкламидом получает постоянно в дозе 0,875 мг/сут: по 1/8 таб. 4 раза в день. За время заболевания эпизоды диабетического кетоацидоза и тяжёлой гипогликемии не наблюдались. Самоконтроль глюкометром 4-6 раза в сутки. Динамика HbA1c за период наблюдения: 4,9% – 4,47% - 6,74% – 6,0%.

Госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 4 лет 4 мес.: Рост: 101 см, SDS роста: -0,75, Вес: 14,5 кг, ИМТ: 14,2 кг/м², SDS ИМТ: -1,28, скорость роста: 6,18 см/г, SDS скорости роста: -0,66). Колебания гликемии от 5 до 19 ммоль/л. Осложнений сахарного диабета не выявлено. Гликированный гемоглобин – 6,8 %. Уровень С-пептида 0,454 нг/мл (1,1-4,4), инсулин 1,28 мкЕ/мл (2,6-24,9). Неврологом выявлено нарушение формирования рецептивной и экспрессивной речи, в целом психомоторное развитие соответствует возрасту.

Мать пациента Д., 33 года:

Из анамнеза: родилась в срок. Масса тела при рождении 2100 гр. (SDS -3,48), Гипергликемия до 25 ммоль/л выявлена в 4 месяца, диагностирован сахарный диабет 1 типа, начата инсулинотерапия. Отмечалась задержка психомоторного и физического развития (конечный рост 135 см, SDS -4,17), менархе с 17 лет. За время заболевания эпизоды судорог не наблюдались.

Имела 3 беременности: Б-1 – роды (кесарево сечение): мальчик весом 1600 гр., с 3 дня жизни гипергликемия до 13 ммоль/л, установлен диагноз «неонатальный сахарный диабет», инициирована инсулинотерапия. Отмечалась метаболическая декомпенсация, частые гипогликемические состояния, гипогликемическая кома. К году у ребенка - выраженные когнитивные нарушения, оформлен отказ от ребенка, смерть в возрасте 4 лет, причина не известна. Б-2 - выкидыш на раннем сроке. Б-3, пациентом Д.

В марте 2023 года находилась на стационарном лечении в Челябинской областной клинической больнице, где в связи с частыми гипогликемиями были отменены инъекции инсулина ультракороткого действия.

Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в августе 2023 года: диагностированы осложнения СД: диабетическая нефропатия более 5 лет, стадия протеинурии, ХБП С1 (128 мл/мин) А2. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз более 10 лет. Диабетическая дистальная симметричная сенсо-моторная форма более 15 лет. Дисметаболическая энцефалопатия. Учитывая наличие у пациентки ранний дебют заболевания сахарного диабета, нестабильный уровень гликемии и гликированного гемоглобина на различных схемах базис-болюсной терапии; подтвержденную мутацию гена *KCNJ11*, включая рождение двух больных детей с идентичной мутацией, компенсации уровня гликемии у младшего ребенка на фоне приема манинила диагноз реклассифицировать как «Неонатальный сахарный диабет с множественными осложнениями, DEND-синдром». В отделении 30.08.2023 инициирована терапия препаратами сульфонилмочевины (Гликлазид) в дозе 30 мг с отменой инсулинотерапии под контролем уровня гликемии. На фоне терапии - эпизоды гипоглике-

мии (до 2.4 ммоль/л), что обусловило снижение дозировки Гликлазида до 7.5 мг, на которой вариабельность гликемии уменьшилась. Необычным является низкая потребность пациентки в инсулине (левемир 4 Ед/сут) при длительном течении диабета, неопределяемом уровне С-пептида (0,059 нг/мл), лёгкость перевода на ПСМ, несмотря на поздние сроки инициации терапии.

Заключение

Генетическое тестирование должно проводиться у любого ребенка с неонатальным диабетом. Выявление типа мутации может привести к серьезным различиям в тактике ведения и лечения пациента.

Мутации, реагирующие на терапию ПСМ, являются наиболее распространенной причиной неонатального диабета, и раннее лечение препаратами может улучшить нейрокогнитивный дефицит, связанный с этими мутациями. Пробная терапия ПСМ может быть рассмотрена еще до того, как будут получены результаты генетического исследования. Раннее начало лечения ПСМ улучшает исходы развития нервной системы у пациентов, чувствительных к данной терапии.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-058>

СЛУЧАЙ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ДЕВУШКИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *POLR3B*

Р.И. Малиевская, О.А. Малиевский

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Введение. В когорте пациентов с врожденным гипогонадизмом более распространены мутации в генах нейроразвития (*ANOS1*, *CHD7*, *FGF8/FGFR1*, *SEMA3A*, *SOX10*, *PROKR2*) по сравнению с нейроэндокринными генами. Мутация в гене *POLR3B*, кодирующего субъединицу POLR3B, которая совместно с POLR3A образует каталитический центр РНК-полимеразы III, является одной из наиболее редких причин гипогонадотропного гипогонадизма и составляет по данным зарубежных источников около 1% причин гипогонадизма. Данный ген определяет секрецию люлиберина и активность ГнРГ-нейронов. Мутации в гене приводят к развитию гипомиелинизирующей лейкодистрофии в результате изменения скорости пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов и нарушения дифференцировки клеток-предшественников в зрелые олигодендроциты. Сочетание ряда клинических проявлений вместе с лейкодистрофией, включающих гипомиелинизацию, гипо-или олигодентию, гипогонадотропный гипогонадизм (с частотой 69%), получило название лейкодистрофии 4Н. Помимо основных признаков встречается прогрессирующая миопия, дефицит гормона роста, атаксия, снижение когнитивных и нарушение двигательных функций.

Материалы и методы. Приведено описание клинического случая девушки, обратившейся по поводу отсутствия менструаций.

Результаты. В возрасте 13 лет отмечался незначительный рост грудных желез, соответствующей II стадии по Таннеру. Менархе не было. Объективно пропорционального телосложения, нервно-психическое и интеллектуальное развитие не нарушены. Отмечается тремор пальцев вытянутых рук, нистагм. Отсутствовал зачаток молочного зуба (резца). Коренные зубы имеются все. Пациентка наблюдается у офтальмолога по поводу прогрессирующей миопии. По поводу отсутствия самостоятельных менструаций в возрасте 17 лет проведена проба с бусерелином (интраназально по 150 мкг в каждый носовой ход), на фоне которой максимальный выброс лютеинизирующего гормона составил 0,12 мМЕ/мл, фолликулостимулирующего гормона 0,42 мМЕ/мл. Подтвержден гипогонадотропный гипогонадизм. Нарушений функции щитовидной железы и надпочечников не выявлено. При проведении молекулярно-генетического исследования (в рамках программы АльфаЭндо (Благотворительный фонд «Культура предпринимательства») методом массового параллельного секвенирования выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене *POLR3B*: с.1568Т>А (р.Val523Glu) и с.2084-6А>G. Мутация с.1568Т>А (р.Val523Glu) является наиболее часто встречающейся при лейкодистрофии. Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготными по с.1568Т>А в *POLR3B*. На МРТ головного мозга выявлено обширное симметричное поражение белого вещества больших полушарий.

Заключение. Представлено описание редкого варианта гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного патогенной компаунд-гетерозиготной мутацией в гене *POLR3B*. Это позволяет прогнозировать развитие сопутствующих проявлений данного синдрома со стороны головного мозга до появления неврологической симптоматики.

Контактное лицо: Малиевская Рамзия Илюсовна, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия.

Телефон: +7-917-4395819

E-mail: ramsiya1987@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-059>

РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Михайлова Е.Г.^{1,2}, Скворцова О.В.^{1,2}, Сони́на А.С.², Безрукова А.М.², Шевкуленко И.Г.¹, Калабина Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Самара, Россия.

² ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой. Самара, Россия.

Девочка М., 6 мес. (16.08.2022 г.) поступила в Областную детскую клиническую больницу Самары в феврале 2023 года с жалобами на плохой набор массы тела, сниженный аппетит, электролитные нарушения.

Анамнез заболевания: впервые поступила в стационар Тольяттинской городской клинической больницы 29 декабря 2022 года с жалобами на беспокойство при мочеиспускании, повышение температуры тела до 39 градусов, потерю веса. На тот момент, в возрасте 4 месяцев, вес составлял 4700 г. Обращает на себя внимание низкий удельный вес мочи при поступлении: 1003 г/л. В дальнейшем удельный вес мочи отмечен как 1005, цвет описан как соломенно-желтый. При повторном определении уровня электролитов в крови выявлено повышение уровня Натрия и Хлора до 165 мм/л и 130,5 мм/л соответственно. Гормональный фон без особенностей. Через 2 недели после выписки вновь определен уровень электролитов: Na 163 мм/л; K- 4,58 мм/л. Направлен на госпитализацию в СОДКБ им. Н.Н. Ивановой.

При поступлении Вес 5618 г, рост 65 см, Дефицит массы тела: 16%. Из беседы с мамой памперсы практически бесцветны, объем выпитой-выделенной жидкости не определялся. Со слов, воду пьет, но выраженной тяги к жидкости мама не отмечает. Начат контроль выпитой-выделенной жидкости, анализ мочи по Зимницкому. На МРТ головного мозга и гипофиза с контрастным усилением патологии не выявлено. На фоне интеркуррентной инфекции снижен объем кормления до 60,0 через зонд дробно до 8 раз в сутки. (до этого объем кормления 140,0 + 20, воды). Через сутки у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 39,9, явления эксикоза. По результатам анализа мочи по Зимницкому выявлена изогипостенурия, высокая осмолярность плазмы (360,4 (274-305)). При этом снижено выделение натрия с мочой. Суточный диурез максимально до 800,0 мл, в пересчете на 1 кг веса он составляет 5,9 мл/кг/час, что потребовало дополнительной инфузии жидкости (глюкоза 5-10%). Как только дополнительная инфузия покрывает патологические потери, отмечается нормализация температуры тела. При этом суточный диурез увеличивается до 1100 мл (7,8 мл/кг/час). На ограничении поступления жидкости быстро теряет массу тела - 170 г за 4 часа, что можно рассмотреть, как аналог пробы с сухоедением. Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ эндокринологии, согласовано проведение пробы с десмопрессином из расчета 1 мкг/кг. До пробы моча прозрачная, удельный вес 1003, уровень натрия 165,7 мм/л, осмолярность плазмы 334,04 mosm/kg. Через 2 часа моча макроскопически светло-желтая, удельный вес 1010, уровень натрия 159,2 мм/л; осмолярность плазмы 320,97 mosm/kg. Через 4 часа моча макроскопически желтая, удельный вес получен 1005, уровень натрия 154,0 мм/л, осмолярность плазмы 310,74 mosm/kg. Вес ребенка до пробы 5902 г, вес ребенка после пробы 6055 г. На основании пробы выставлен диагноз центральный несахарный диабет (E23.0). Учитывая раннюю манифестацию заболевания, планируется проведение молекулярно-генетического обследования. Продолжена терапия десмопрессином утром 6 мкг, вечером 3 мкг. На этом фоне контролируется объем выпитой-выделенной жидкости. Соответствует друг другу. Вес 6125 г, нормализовался сон, аппетит. Уровень натрия от 16.03.2023 - 148,6 мм/л, хлор 110,7 мм/л.

Контактное лицо: Михайлова Евгения Геннадьевна, заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой. Самара, Россия.

Телефон: +7(903)302-61-28

E-mail: e.mikhailova13@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-060>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПЕЙТЦА–ЕГЕРСА У ДЕВОЧКИ 6 ЛЕТ С ГОНАДОТРОПИН-НЕЗАВИСИМЫМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ СОЗРЕВАНИЕМ

С.Д. Михалина, К.Г. Забудская., А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Введение: Синдром Пейтца-Егерса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патологическими вариантами гена *STK11*, характеризующееся сочетанием гамартоматозного полипоза желудочно-кишечного тракта и кожно-слизистой гиперпигментации. Также для данного заболевания характерен высокий риск развития желудочно-кишечных и внекишечных новообразований, в том числе опухолей репродуктивной системы, которые могут являться причиной преждевременного полового созревания в детском возрасте. Для девочек наиболее вероятной причиной развития гонадотропин-независимого преждевременного полового созревания (ППР) при данном синдроме являются опухоли из стромы полового тяжа.

Описание клинического случая

В возрасте 5 лет 10 месяцев, в связи с жалобами на увеличение молочных желез, быстрые темпы роста и наличие пятен цвета «кофе с молоком», пациентка впервые обследована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При осмотре обращало внимание наличие на нижней губе темно-синей кожно-слизистой гиперпигментации, лентигиноз в области носа и щек, пятно цвета «кофе с молоком» овальной формы с неровным контуром диаметром около 3 см в поясничной области справа. Аналогичная кожно-слизистая гиперпигментация губ отмечалась у матери в детском возрасте.

По результатам обследования, на основании данных осмотра (Таннер В2Р1, SDS роста +2.9), ускорении темпов роста (SDS

скорости роста: +3.5) и костного созревания (КВ на 7.9 лет), УЗИ органов малого таза (развитие матки на 8-9 лет, яичников на 11-12 лет), результатов гормонального профиля (ЛГ 0.2 Ед/л, ФСГ 0.95 Ед/л, эстрадиол 100.53 пмоль/л) и пробы с аналогом ГнРГ (максимальный уровень ЛГ – 2 Ед/л), установлен диагноз «Гонадотропин-независимое преждевременное половое созревание». По данным УЗИ органов малого таза и надпочечников объемные образования не выявлены.

Учитывая наличие пятна цвета «кофе с молоком», выполнен скрининг компонентов синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева – данных за фиброзную дисплазию, эстроген-продуцирующие кисты яичников, гиперпродукцию СТГ и гипертиреоз не получено.

В связи с наличием гиперпигментации и лентигиноза в сочетании с гонадотропин-независимым ППР, выполнено полное экзомное секвенирование, по результатам которого получены данные о протяженной делеции, включающей 1-8 экзоны гена *STK11*.

После получения результатов молекулярно-генетического исследования, учитывая риск развития объемных образований яичников при синдроме Пейтц-Егерса, пациентка была повторно обследована в возрасте 6 лет 4 месяцев – по результатам УЗИ и МРТ органов малого таза данных за объемные образования не получено, онкомаркеры отрицательные. Учитывая наличие гиперэстрогемии, выраженную прогрессию темпов костного созревания с целью уменьшения скорости закрытия зон роста и улучшение прогнозируемого роста, инициирована терапия блокаторами ароматазы 3 поколения – летрозол.

Заключение

В настоящий момент по данным литературы, единственной известной причиной гонадотропин-независимого ППР у девочек с синдромом Пейтц-Егерс являются опухоли из стромы полового тяжа. Однако, учитывая отсутствие объемных образований у данной пациентки за период наблюдения, генез гиперэстрогемии в настоящий момент не известен. Наблюдение будет продолжено с целью скрининга образований яичников каждые 6 месяцев.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-120>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПРОТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *ABCC8*

С.Д. Михалина, Э.А. Янар, А.В. Болмасова, А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение:

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий. Одним из вариантов ВГИ является протеин-индуцированная форма, характеризующаяся не только гипогликемией натощак, а также тяжелой гипогликемией в ответ на стимуляцию белком. Наиболее частой причиной протеин-индуцированной формы ВГИ являются мутации в гене *GLUD1*, кодирующем фермент глутаматдегидрогеназу. Однако в настоящее время имеются данные о наличии протеин-индуцированного характера гипогликемии у пациентов, имеющих мутации в генах, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы в бета-клетках поджелудочной железы.

Описание клинических случаев:

Родные брат (5 лет) и сестра (4 года) обследованы в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в связи с жалобами на эпизоды гипогликемий, возникающих как натощак, так и после приема пищи.

Из анамнеза известно, что обе беременности протекали на фоне гестационного сахарного диабета, инсулинотерапии. Также, у матери при домашнем измерении гликемии регистрируются эпизоды гипо- и гипергликемии (от 2 до 17 ммоль/л) после приема пищи.

У обоих sibсов на первые сутки жизни отмечалось снижение уровня гликемии (менее 1 ммоль/л), проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы в течение нескольких дней с последующей отменой. Данное состояние было расценено как транзиторный ВГИ, рекомендовано частое дробное питание.

Со слов матери, у детей после выписки из родильного дома неоднократно фиксировались гипогликемии (минимально 1.2 ммоль/л), сопровождаемые вялостью, капризностью, купирующиеся приемом быстрых углеводов.

При обследовании старшего брата в возрасте 5 лет по данным пробы с голоданием на фоне голодного промежутка 5 ч выявлена гипогликемия 2.4 ммоль/л сопровождающаяся подавлением уровня инсулина 1.02 мкЕд/мл и кетонемией (1.1 ммоль/л). Учитывая возникновение гипогликемий после приема пищи, пациенту проведена проба с нагрузкой белком – гликемия на 90 минуте 2.8 ммоль/л, уровень инсулина 4.97 мкЕд/мл.

У младшей сестры в первый день госпитализации через 3 часа после приема белкового продукта зафиксирована гипогликемия 2.9 ммоль/л, сопровождаемая кетонемией 2.2 ммоль/л и высоким уровнем инсулина – 2.62 мкЕ/мл; по данным пробы с нагрузкой белком – гликемия на 60 минуте 2.59 ммоль/л, уровень инсулина 11.02 мкЕ/мл.

Пациентам установлен диагноз «Врожденный гиперинсулинизм, протеин-индуцированная гипогликемия», рекомендована низкобелковая диета и терапия сырым кукурузным крахмалом (учитывая выявленную кетонемию).

В связи с сохранением эпизодов гипогликемий на фоне ограничения белковых продуктов, а также после физической нагрузки, старшему брату инициирована терапия диазоксидом в дозе 4.4 мг/кг/сут с положительным эффектом. В то время как у младшей сестры на фоне диетотерапии и сырым кукурузным крахмалом отмечалась стойкая эугликемия, терапия диазоксидом не назначалась.

По результатам молекулярно-генетического исследования у sibсов и их матери выявлен гетерозиготный вариант с.1220T>A:p.L407Q в гене *ABCC8*.

Заключение

Данный семейный случай демонстрирует протеин-индуцированный характер ВГИ, ассоциированный с мутацией в гене *AVSS8*. Патогенез гиперинсулинемии в ответ на стимуляцию белком у пациентов, имеющих мутации в генах, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы в настоящий момент малоизучен, что требует дальнейших исследований.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-061>

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Морозова Л.Д.^{1,2}, Зеленская Е.В.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

² ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ Гипофосфатемический рахит принадлежит к гетерогенной группе заболеваний, которая проявляется нарушением реабсорбции фосфатных соединений в канальцевой системе почек, также наблюдается снижение всасывания фосфора в тонкой кишке. Данные изменения приводят к повышенному выведению фосфора из организма вместе с мочой (фосфатурия), нарушению строения скелета (низкорослость, деформация грудной клетки, нарушения осанки и т.д.). X-сцепленный гипофосфатемический рахит наиболее распространённая форма заболевания, встречается с частотой 1:20 000- 25 000 человек.

Подтверждение диагноза происходит после проведения молекулярно-генетической диагностики. Ранняя диагностика данного заболевания актуальна для получения рекомендаций по коррекции состояния пациента, что позволит избежать манифестации тяжелых проявлений болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Пациентка возрастом 15 лет, предъявляет жалобы на нарушение осанки, боли в левом коленном суставе. Проведённые обследования: МРТ деформированного левого коленного сустава, рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника, биохимический анализ крови, суточный анализ мочи (оценка экскреции фосфора и кальция), поиск мутаций гена *FGF23* методом прямого секвенирования по Сэнгеру, анализ 116 генов в рамках панели Наследственные болезни с патологией скелета методом массового параллельного секвенирования, валидация выявленной мутации у ядерной семьи методом Сэнгера.

РЕЗУЛЬТАТЫ В 2016 году была консультирована врачом-генетиком (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), заподозрено состояние мукополисахаридоз, однако, в результате проведения исследования на выявление ферментной активности и ГАГ параметры консультируемой были в пределах нормы. В 2017 году было проведено МРТ исследование поражённого левого коленного сустава - обнаружено рахитоподобное изменение. Рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника - отмечается дуга в верхне-грудном отделе 61 гр, в грудном отделе 82 гр, в поясничном отделе 54 гр, структурная торсия позвонков, Риссер 3-4. Рост 144 см, вес тела 40 кг, телосложение правильное, диспропорциональное. Голова микроцефальной формы, лицо овальное, высокое стояние нёба, полный неровный зубной ряд. Воронкообразная деформация грудной клетки. Сколиотическое изменение осанки, носит ортопедический корсет. Значительная варусная деформация нижних конечностей (особенно слева). Плоскостопие, деформация 1-х пальцев обеих стоп. Гипермобильность суставов 4 б. Анализ крови: ЩФ - 216 Ед/л (40-150 Ед/л), неорганический фосфор - 0,63 ммоль/л (1,02-1,79 ммоль/л), креатинин, кальций и паратгормон в пределах нормы.

Суточный анализ мочи: фосфор - 46,4 ммоль/л (12,9-40 ммоль/л), кальций - 4,9 ммоль/л (до 10,5 ммоль/л). Поиск мутаций в гене *FGF23* (МГНЦ им. Н.П. Бочкова): методом прямого секвенирования по Сэнгеру было проведено исследование всей кодирующей последовательности, а также области интронно-экзонных соединений гена *FGF23*. Патогенных и вероятно-патогенных вариантов не было обнаружено.

Анализ 116 генов в рамках панели Наследственные болезни с патологией скелета (МГНЦ им. Н.П. Бочкова): методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 было проведено исследование 116 генов, в результате обнаружено следующее изменение - *PHEX* (NM_000444) 20 экзон с.2069A>C, р.His690Pro в гетерозиготном состоянии, не описана в HGMD. В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD, данная замена ни разу не встретилась. Алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, Mutation Taster, DEOGEN2, FATHAMM, fathamm_MKL_coding) расценивают данный вариант как вероятно патогенный. Мутации в гене *PHEX* обуславливают развитие гипофосфатемического рахита с X-сцепленным доминантным типом наследования. Валидация обнаруженного варианта методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру (МГНЦ им. Н.П. Бочкова) - вариант с.2069A>C в 20 экзоне гена *PHEX* (OMIM: 300550, транскрипт RefSeq: NM_000444) был обнаружен в гетерозиготном состоянии у пробанда, отсутствует у отца и матери пробанда. По совокупности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов обследования пациентке был выставлен диагноз - гипофосфатемический рахит с X-сцепленным доминантным типом наследования. Патогенетическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Оценка биохимических показателей крови, оценка экскреторной функции почек, проведение молекулярно-генетической диагностики у пациентов, с подозрением на рахитоподобные состояния, оказывают большой вклад в корректную постановку диагноза, и позволяет рекомендовать актуальную тактику патогенетической терапии и междисциплинарной помощи пациенту.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит.

Контактное лицо: Морозова Людмила Дмитриевна, ассистент кафедры медицинской генетики ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; врач-генетик консультативного отделения МГЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
Телефон: +7 (915) 333-73-49
e-mail: doctormorozovald@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-062>

ФЕРРИТИН – МАРКЕР САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Н.Н. Мусина, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина, Т.В. Саприна

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск

Введение. Измерение содержания ферритина сыворотки является удобным и достоверным методом оценки депонированного железа в организме. Дисметаболическая перегрузка железом, ассоциированная с ожирением и инсулинорезистентностью, является возможным пусковым фактором в патогенезе нарушений углеводного обмена (НУО) и дислипидемии.

Цель. Проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (ферритина и железа сыворотки) как предикторов НУО в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: дисметаболическая перегрузка железом, сахарный диабет 2 типа, ферритин.

Материалы и методы: исследование выполнено на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска. В исследование вошли 78 пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Пациенты разделены на группы по НУО: группа 1 – лица без НУО (n=52), группа 2 – пациенты с НТГ (n=17), группа 3 – пациенты с СД2, диагностированным впервые на момент включения в исследование (n=9). Всем пациентам выполнялись оценка антропометрических показателей, забор крови для определения биохимического анализа, общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа (железа сыворотки, ферритина, трансферрина, НТЖ). Статистическая обработка результатов осуществлялась пакетом программ SPSS Statistics23. Результаты сравнительного анализа представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; Q0,25–Q0,75). Значимость различий показателей между независимыми группами сравнения оценивалась с помощью критерия Манна - Уитни.

Результаты: Уровень ферритина был значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ (298,10 [145,80–336,95] и 124,00 [58,30–170,55] нг/мл соответственно, $p=0,029$) и лиц без НУО (298,10 [145,80–336,95] и 59,80 [24,10–108,85] нг/мл, $p=0,002$), и значимо выше у лиц с НТГ в сравнении с пациентами без НУО ($p=0,035$). Содержание трансферрина было выше у лиц без НУО в сравнении как с пациентами с НТГ (304,00 [281,50–334,75] и 299,00 [274,00–371,50] мг/дл, $p=0,005$), так и с больными СД2 (304,00 [281,50–334,75] и 251,00 [238,00–293,50] мг/дл, $p=0,029$). Содержание железа и НТЖ значимо не различались в исследуемых группах. Дополнительно пациенты были стратифицированы в группы по уровню ферритина сыворотки: 1) с уровнем ферритина сыворотки выше 75 перцентиля ($\geq 160,85$ нг/мл) (n=20) 2) с уровнем ферритина сыворотки ниже 75 перцентиля ($< 160,85$ нг/мл) (n=58). Пациенты с содержанием ферритина, превышающим значения 75 перцентиля, имели более высокие индекс ОТ/ОБ (0,93 [0,90–0,97] и 0,85 [0,80–0,95] соответственно, $p=0,005$) и индекс НОМА (4,32 [2,30–7,28] и 3,00 [2,17–3,84], $p=0,024$), более высокий HbA1c (5,8 [5,3–6,6] и 5,4 [5,2–5,7]% соответственно, $p=0,016$), более высокое содержание мочевой кислоты (0,47 [0,40–0,53] и 0,34 [0,28–0,38] мкмоль/л соответственно, $p=0,0001$) и активности трансаминаз (АЛТ: 33,00 [24,00–50,00] и 24,00 [16,00–32,00] Ед/л, $p=0,004$; АСТ: 23,00 [19,00–38,00] и 20,00 [16,00–26,50] Ед/л, $p=0,024$). По результатам ROC-анализа было показано, что ферритин является информативным в диагностике СД2: чувствительность 77,8%, специфичность 91,0% при отрезном значении 208,1 нг/мл (область под кривой 0,813, $p=0,002$).

Выводы: высокий уровень ферритина положительно ассоциирован с такими компонентами метаболического синдрома (МС), как НУО, гиперурикемия и дислипидемия и может быть рассмотрен в качестве самостоятельного компонента МС. Ферритин также является перспективным маркером-предиктором предиабета и сахарного диабета 2-го типа.

Контактное лицо: Мусина Надежда Нурлановна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог эндокринологической клиники, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

Телефон: +7-961-891-16-55

E-mail: nadiezhda-musina@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-063>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТКИ СО СКОЛИОЗОМ

А.А. Мыздрикова, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Введение. Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – это наследственное заболевание, обусловленное резистентностью периферических тканей к ПТГ. При лабораторной диагностике выявляется гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышенный уровень паратормона.

Цель: Описание клинического случая девочки с впервые выявленным в 12 лет ПГП и сопутствующим заболеванием щитовидной железы.

Клинический случай: Девочка 12 лет впервые обратилась в ФГАОУ ВО им. И.М. Сеченова к детскому эндокринологу в декабре 2022г. с целью коррективы лечения хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) и уточнения причины впервые выявленного повышения паратормона. При осмотре обращали на себя внимание сколиоз грудного отдела позвоночника и умеренная X-образная деформация ног. При сборе анамнеза выяснилось, что девочка наблюдается по поводу сколиоза вследствие врожденной клиновидной деформации позвонка грудного отдела с первого года жизни; обращало на себя внимание ранее выпадение зубов в 4 года, появление постоянных зубов в обычные сроки; прогрессирование вальгусной деформации ног отмечено в 11 лет.

Осенью 2021г. определялся низкий уровень 25ОНД на фоне приема профилактической дозы нативной формы витамина Д, по результатам анализа доза увеличена до 2000 Ед; исследование других показателей кальций-фосфорного обмена не проводилось. В апреле 2022 г. выявлен гипотиреоз вследствие ХАИТ, назначена заместительная терапия. В октябре 2022г. при контроле гормонов щитовидной железы (на фоне 75 мкг левотироксина натрия ТТГ 3,23 мМЕ/мл (N 0,5-3,5), свТ4 12,74 (N 10-20 пмоль/л)) впервые проведено исследование показателей кальций-фосфорного обмена. Выявлены снижение концентрации общего кальция 1,89 ммоль/л (N 2,25-2,75), повышение фосфора 2,4 ммоль/л (N 1,33-1,92), ЩФ 637 Ед/л (N 141-460) и паратормона 101,3 пмоль/л (N 1,6-6,9), при нормальном уровне 25ОНД 31 нг/мл (N >30). По результатам анализов заподозрено нарушение чувствительности к паратормону – ПГП. Учитывая относительно легкое течение, установлен диагноз ПГП 1Б. При дообследовании выявлены участки обызвествления вещества головного мозга по данным КТ. При гормональном исследовании обнаружено повышение уровня кальцитонина 7,8 (N<5,1); резистентности к другим гормонам не выявлено.

Под контролем показателей кальций-фосфорного обмена пациентке назначена терапия альфакальцидолом.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует случай поздней диагностики псевдогипопаратиреоза и подчеркивает необходимость исследования показателей кальций-фосфорного обмена у всех детей с костными деформациями.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-064>

СИНДРОМ CHARGE У ПАЦИЕНТКИ С ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.И. Нагорная¹, Е.А. Серебрякова², А.Ю. Лобенская², Н.С. Осинковская^{4,5}, И.Ю. Иоффе¹, Ю.Л. Скородок¹, М.Е. Туркунова^{2,5}, Н.А. Гладкова², М.А. Полянская³, Е.Р. Досовицкая³, Е.Б. Башнина⁵

¹ ФГОУВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПбГБУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург

³ ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса, отделение эндокринологии, Санкт-Петербург

⁴ ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта, отделение геномной медицины, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение. CHARGE-синдром — редкое аутосомно-доминантное заболевание с частотой от 1:12000 до 1:15000 новорожденных, обусловленное вариантами в гене *CHD7*. Название синдрома - аббревиатура основных клинических проявлений (колобома (Coloboma), пороки сердца (Heart defects), атрезия хоан (Atresia of hoanae), задержка роста и/или развития (Retardation of growth and/or development), пороки развития мочеполовой системы (Genitourinary anomalies) и уха (Ear malformations)). Как правило, наличия основных компонентов синдрома достаточно для постановки клинического диагноза. Среди пациентов со сходными генетическими изменениями возможен варибельный фенотип.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с изменениями гена *CYP21A2*. Выделяют несколько форм в зависимости от степени потери активности фермента: классические и неклассическую. Классические формы (сольтеряющая и простая вирильная) характеризуются развитием вирилизации наружных половых органов у плодов женского пола и, как правило, повышением уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) при неонатальном скрининге.

Ключевые слова: CHARGE-синдром, *CHD7*, врожденная дисфункция коры надпочечников, *CYP21A2*

Материалы и методы (описание клинического случая). У доношенной девочки от неродственного брака с рождения выявлено сочетание тяжелых пороков развития: открытый артериальный проток, потребовавший хирургического лечения; краниостеноз; колобома сосудистой оболочки обоих глаз, диска зрительного нерва слева; атрезия хоан слева, двухсторонняя нейросенсорная тугоухость и аномалии строения наружных половых органов (вирилизация по Prader II степени). Кариотип 46,XX. При проведении неонатального скрининга 17ОНПГ на 4-е сутки жизни 25,89 нмоль/л (до 30). На 7-м месяце

жизни, в связи с аномальным строением наружных половых органов, повторно определен 17ОНПГ в сыворотке крови и обнаружено повышение до 25,6 нг/мл (0-1,65). В течение первого полугодия жизни девочку неоднократно оперировали по поводу врожденных пороков развития, электролитных нарушений за период наблюдения не выявлено.

Проведено исследование частых патогенных вариантов гена *CYP21A2* и секвенирование панели генов, включая *CHD7* (исследование выполнено в рамках программы «Альфа-эндо»).

Результаты. По результатам секвенирования *CYP21A2* пациентка является компаундным гетерозиготным носителем мутации I2splice (rs6467) и «химерного» гена (*CYP21A1P/CYP21A2*) с точкой разрыва выше 2-го интрона (CH4). У матери пациентки обнаружен сплайсинговый вариант I2splice (rs6467) в гетерозиготном состоянии. Отец пациентки является гетерозиготным носителем «химерного» гена (CH4).

Кроме того, у девочки выявлен ранее не описанный в доступной научной литературе гетерозиготный вариант гена *CHD7* NM_017780.4:c.2586delG (p.Lys862Nfs*26), расцененный как патогенный. Верификация варианта родителям пациентки не проводилась.

Заключение. В описанном случае у пациентки с классическими клиническими проявлениями CHARGE, синдром подтвержден генетически, а также диагностирована простая форма дефицита 21-гидроксилазы.

Учитывая множество сопутствующих ВДКН заболеваний, требующих хирургического лечения, необходим мультидисциплинарный подход с постоянным наблюдением эндокринолога.

Одной из наиболее частых эндокринопатий при CHARGE является патология полового развития от его задержки до гипогонадотропного гипогонадизма. При ВДКН возможна обратная ситуация с преждевременной активацией функции гонад, особенно при отсутствии своевременной терапии. Для оценки полового созревания пациентки необходимо дальнейшее наблюдение и углубленное обследование в период пубертата.

Сочетание ВДКН и CHARGE-синдрома впервые описано в России; в научной литературе представлен аналогичный случай у пациента мужского пола из Японии.

Контактное лицо: Туркунова Мария Евгеньевна, врач-детский эндокринолог СПбГБУЗ Диагностический центр (медико-генетический), ассистент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. Телефон +7 965 050 54 52, e-mail: 89650505452@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-065>

СЕМЕЙНАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ 3 ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.А. Найденова¹, А.А. Лаврова², А.И. Тлиф³, И.С. Чугунов¹, М.С. Панкратова¹

¹ ГНЦ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ МО Химкинская больница, Московская область, ГО Химки

³ ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Московская область

Введение. Семейная парциальная липодистрофия 3 типа впервые описана Barroso I. и соавт в 1999 г. Наследственные липодистрофии – это группа редких заболеваний, характеризующихся полной или частичной потерей подкожно-жировой клетчатки (ПКЖК), а также ее неправильным распределением, при условии отсутствия предшествующего голодания или катаболического состояния. В зависимости от степени потери подкожного жира выделяют генерализованные и парциальные липодистрофии. Для семейных парциальных липодистрофий (СПЛД) характерно развитие метаболических нарушений: сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемии, стеатогепатоза, артериальной гипертензии, синдрома поликистозных яичников. СПЛД 3 типа наследуется по аутосомно-доминантному признаку и обусловлена мутациями в гене *PPARG*, локализованном на хромосоме 3 в локусе 3p25 и кодирующем белок *PPARγ* (peroxisome proliferator activator receptor gamma) - ключевой фактор транскрипции, вовлеченный в дифференцировку адипоцитов, которая в результате нарушается.

Клинический случай: Пациентка Д., от 5 беременности, 2 срочных родов путем кесарева сечения, при рождении длина 55 см (SDS длины тела 2,87), вес 3500 г (SDS ИМТ 0,12). Раннее психомоторное развитие по возрасту, высокий рост и избыточная масса тела отмечались с раннего детства. При первичном обследовании в 7 лет по месту жительства: прибавка роста за год составила 15 см, отмечалось повышение базального инсулина до 164 мкМЕ/мл (2,6-24,5), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза на 120 мин после нагрузки 8,4 ммоль/л), гипертриглицеридемию 3,73 ммоль/л, опережение костного возраста на 3 года от паспортного, по данным УЗИ – признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, спленомегалии. Впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 8 лет 6 месяцев: отмечался высокий рост при высоких темпах роста (рост 156 см, SDS роста 4,7, скорость роста 13,32 см/год), ожирение (SDS ИМТ +2,67), псевдоакромегалоидный фенотип, высыпания на коже по типу фолликулярного гиперкератоза. По результатам обследования: гипертриглицеридемия (5,61 ммоль/л), инсулинорезистентность (инсулин натощак 44 и 62 мкМЕ/мл, через 2 часа после нагрузки - 262 мкМЕ/мл (Matsuda 0,98 (норма >2,5), нормогликемия, гиперсекреции СТГ и нарушение секреции других тропных гормонов не выявлено. Ввиду выраженной инсулинорезистентности, консилиумом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с согласия родителей назначена терапия метформином 1500 мг/сут. Было заподозрено моногенное эндокринное заболевание с метаболическими нарушениями, в 9 лет при молекулярно-генетическом исследовании панели «Липодистрофии» по программе «Альфа-Эндо» была выявлена гетерозиготная мутация с.345T>G:p. Y115X в гене *PPARG*. установлен диагноз «Семейная парциальная липодистрофия тип 3». При дальнейшем наблюдении отмечалась прогрессия метаболических нарушений (выраженной инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии), отмечалось уменьшение подкожно-жировой клетчатки на конечностях.

Динамика показателей:

Дата	SDS роста	SDS ИМТ	ТГ, ммоль/л	Инсулин натощак, мкМЕ/мл	Инсулин 2ч ОГТТ, мкМЕ/мл	НbA1, %	Индекс Matsuda	Метформин, мг/сут
12.2018, 8,2 лет	4,31	2,95	3,7	164				
05.2019, 8,6 лет	4,73	2,67	5,6	62	262	5,3	0,98	
03.2020, 9,5 лет	4,57	2,50	5,6	28,4	107	5,4	1,77	1000
12.2020, 10,2 лет	3,94	2,31	4,8	31,2	-	4,7	-	2000
04.2021, 10,5 лет	4,27	2,41	5,0	36,07	179	5,6	1,28	2000
07.2022, 11,7 лет	3,21	2,36	6	130	>1000	5,6	0,27	2000
12.2022, 12,2 лет	2,85	2,25	11,8	20,53	64,01	4,7	2,6	2000
08.2023, 12,8 лет	2,52	2,17	7,7	121,1	-	5,3		2000
01.2024, 13,3 лет	2,23	1,85	6,7	86,98	745,9	5,8		2000

В возрасте 12 лет, учитывая прогрессирование основного заболевания, консилиумом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», была рекомендована патогенетическая терапия аналогами лептина (Метрелептин) с целью коррекции метаболических нарушений. Препарат не зарегистрирован в России, обеспечение терапии проводится при поддержке фонда «Круг добра» с января 2024 г.

Заключение: Данный вариант СПЛД является редким заболеванием, для своевременного выявления которого требуется особое внимание при выраженных метаболических нарушениях в детском возрасте.

Контактное лицо: Найденова Мария Александровна, клинический ординатор ГНЦ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7(901)769-42-08

Почта: naidenovamari22@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-066>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕБЕНКА С КАРИОТИПОМ 45XO/46XU

И.Ю. Новожилова, О.И. Вотякова

ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, г. Иваново

Введение. Синдром, аналогичный синдрому Шерешевского-Тернера (СШТ), у мужчин впервые описал Флавелл в 1943 году. В соответствии с представленными в литературе немногочисленными публикациями, у этих пациентов отмечаются низкорослость, пороки развития, характерные для СШТ, реже – половой инфантилизм.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации и данных клинического наблюдения ребенка 2008 года рождения.

Результаты. Мальчик от 3-й беременности (1-я и 2-я – м/а), протекавшей на фоне угрозы прерывания (двугодная матка с перегородкой). Роды оперативные на 37 неделе гестации. Масса при рождении 2800 г, длина тела 52 см. При рождении диагностированы: ЗВУР 2 ст. по гипотрофическому типу; перинатальное поражение ЦНС; ВПС (коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, добавочная левосторонняя верхняя полая вена); ВПР мочеполовой системы (мембрана мочеиспускательного канала, гипоспадия без гипоспадии, тазовая эктопия левого яичка); недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, рекурвация обеих голени, плоско-вальгусная деформация обеих стоп. В возрасте 3,5 мес. впервые обратили внимание на наличие крыловидных складок на шее. По данным генетического обследования обнаружен кариотип 45XO/46XU. В раннем возрасте проведены: резекция коарктации аорты и перевязка открытого артериального протока (1г.4мес.); пластика уретры, орхиэктомия слева (2г.8мес.). В последующем у мальчика диагностирована болезнь Виллебранда, выявлены грудной гиперкифоз и поясничный гиперлордоз. Ребенок наблюдается в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» с рекоарктацией аорты, стенозом левой подключичной артерии, артериальной гипертензией. Получает гипотензивную терапию, планируется аорто-аортальное шунтирование. Отставание в росте матерью отмечено с 3-х лет. Среднеродительский рост не рассчитан: нет данных о росте отца, рост матери 159 см. Впервые эндокринологом консультирован в возрасте 5,5 лет при росте 100 см (SDS -3,29) и костном возрасте (КВ) 4,5-5 лет. Был исключен гипотиреоз, выявлены допубертатные значения ЛГ (<0,2Ед/л), ФСГ (2,24Ед/л), тестостерона (<0,17нмоль/л) и низкий ИФР-1 (74,1нг/мл). Ребенок направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где по данным МРТ головного мозга обнаружена картина «пустого турецкого седла» и рекомендована терапия соматропином в дозе 0,05 мг/кг/сутки. Однако ростостимулирующая терапия была начата лишь в возрасте 9 лет 9 мес. На момент начала терапии рост составлял 114,5см (SDS роста -3,08), прибавка в росте за первый год составила 6,49см, ΔSDS роста+0,63. В последующем ростостимулирующая терапия по ряду объективных и субъективных причин проводилась нерегулярно, в общей сложности 45 из 60 месяцев наблюдения. Скорость роста при этом колебалась от 3,17 до 4,48 см в год, а ΔSDS роста имела отрицательные значения. С 13,5 лет у ребенка отмечено появление вторичных половых признаков. В 14,5 лет (КВ 13 лет) рост ребенка 137 см (SDS -3,37, ΔSDS роста -0,70), имеется нарушение пропорций тела, верхний сегмент составляет 76 см (-3,26SDS), нижний – 61см (-4,2SDS); Tanner 3 (G3P3)Ax1, volume testis D=10,2ml (УЗИ). При этом базальный уровень ФСГ 4,6Ед/л, ЛГ 0,616Ед/л, тестостерона 2,88нмоль/л. С 12,5 лет мальчик наблюдается по поводу эхопризнаков кистозного образования правой половины мошонки и кальцината правого яичка на фоне отрицательных онкомаркеров без прогрессирования изменений в динамике.

Заключение. Особенностью описанного пациента с кариотипом 45XO/46XU является наличие низкорослости, усугубляющейся имеющимися пороками развития, отрицательно влияющими на рост, и вступление в пубертат в декретированные сроки.

Контактное лицо: Новожилова Ирина Юрьевна, доцент кафедры детских болезней
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/EOAP2024-067>

СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Е.Э. Новокрещенных¹, А.В. Болмасова¹, А.А. Колодкина¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперандрогенемия, синдром поликистозных яичников, наследственные формы нарушения углеводного обмена

Введение: Наследственные синдромы инсулинорезистентности являются тяжелыми метаболическими заболеваниями, обусловленные мутациями в гене инсулинового рецептора (INSR). Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты мутаций INSR лежат в основе синдромов Донахью и Рабсона-Менденхолла, характеризующихся тяжелым течением с полиорганнным поражением и высокой летальностью. В случае гетерозиготного поражения возникает относительно мягкая форма заболевания – синдром инсулинорезистентности типа А, проявляющийся гиперинсулинемией, гиперандрогенемией, акантозом с развитием в дальнейшем сахарного диабета.

Описание клинического случая: Пациентка, 16 лет, обратилась с жалобами на отсутствие менструаций, избыточное оволосение, огрубение голоса, выраженное потемнение кожи на шее, в подмышечных впадинах и других кожных складках. С 9 лет отмечались низкие темпы роста, появление аденоархе, в дальнейшем выраженное оволосение по мужскому типу. При осмотре в 16 лет выявлена задержка роста (146,5 см, SDS роста= -2,5), нормальная масса тела (SDS ИМТ= -1,15), гирсутизм по шкале Голвея 26 баллов, выраженный acanthosis nigricans по всему телу, гипертрофия клитора.

В гормональном профиле отмечалось повышение тестостерона до 6,7 нмоль/л. По данным УЗИ малого таза эхографические признаки увеличенных мультифолликулярных яичников объемом по 20 см³. По результатам обследования исключен опухолевый генез гиперандрогенемии, нарушения стероидогенеза. Выявлена значительная гиперинсулинемия – уровень базального инсулина 120 мкЕ/мл с увеличением на стимуляции углеводной нагрузкой более 1000 мкЕ/мл. По данным орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) отмечалось нарушение толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин 5,1%. Учитывая данные обследования, проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант с.3436G>A в 19 экзоне гена INSR.

Пациентке инициирована терапия метформинном 1000 мг/сут, ципротероном ацетатом 2 мг + этинилэстрадиолом 0.035 мг. При контрольном обследовании через 5 месяцев отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня тестостерона (2,17 нмоль/л), нормализации менструального цикла. По данным повторного ОГТТ на фоне самостоятельной отмены метформина отмечался диабетический характер гликемической кривой (гликемия на 120 минуте 12,8 ммоль/л), терапия метформинном возобновлена. Учитывая выраженную гипертрофию клитора, планируется проведение феминизирующей пластики.

Выводы: Клинические проявления синдрома инсулинорезистентности типа А манифестируют преимущественно в подростковом возрасте и тяжелее протекают у пациентов женского пола. Исследование уровня базального инсулина является обязательным при выявлении гиперандрогенемии, нарушений менструального цикла у пациенток с отсутствием избыточного веса. При выявлении гиперинсулинемии проведение молекулярно-генетического исследования позволяет уточнить причину заболевания. Основной целью ведения пациентов с данным синдромом является своевременный контроль метаболических нарушений и активная симптоматическая терапия. : Новокрещенных Евгения Эдуардовна, врач –детский эндокринолог отделения наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, России.

Email: novokreshennih.e@endocrincentr.ru

Контактный телефон: +79672686571

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-068>

СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ МНОГОУЗЛОВОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А., Янар Э.А., Забудская К.Г., Безлепкина О.Б.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение: Многоузловая гиперплазия щитовидной железы составляет около 20% тиреоидной патологии в детском возрасте. Часто многоузловой зоб (МУЗ) входит в состав наследственных синдромов, сочетающих множественные опухоли как эндокринного, так и неэндокринного генеза. *DICER1*-синдром и *PTEN*-ассоциированный синдром гамартомных опухолей являются основными синдромальными формами МУЗ в педиатрической практике. Нарушение функции эндорибонуклеазы *Dicer* с последующей дисрегуляцией экспрессии онкогенов и генов-онкосупрессоров лежит в основе *DICER1*-синдро-

ма. Помимо многоузловой зоба, дайсеропатии также включают стромальные опухоли яичников, гипофизарные и плевропальмональные бластомы, кистозные нефромы, пинеобластомы. Основными проявлениями мутаций гена-супрессора опухолевого роста *PTEN* являются многоузловой зоб, макроцефалия, кожно-слизистые папилломы, гамартомы/ганглионевромы ЖКТ, рак молочной железы, эндометрия.

Ключевые слова: многоузловой зоб, дифференцированный рак щитовидной железы, макроцефалия, гамартомы ЖКТ

Материалы и методы: В исследование включены 40 пациентов с многоузловым зобом в возрасте от 0 до 18 лет, которые наблюдались в Институте детской эндокринологии в период с 2021 по 2023г. Обследование включало лабораторные, инструментальные, цитологические методы, а также хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием. Всем детям проведен поиск генетических вариантов, ассоциированных с МУЗ.

Результаты: По результатам генетического исследования у 5 детей (12,5%) выявлены клинически значимые гетерозиготные варианты в гене *PTEN*, у 35 пациентов (87,5%) гетерозиготные варианты в гене *DICER1*. Распределение по полу составило 9 мальчиков и 31 девочка (1:3,5). Средний возраст на момент выявления многоузловой зоба составлял 12,5 лет [6;16]. У 8 детей с *DICER1*-синдромом (23%) также отмечались другие компоненты – 3 случая плевролегочных бластом (9%), у 3 девочек выявлены опухоли клеток Сертоли-Лейдига (9%), 2 детям (6%) ранее диагностирована пинеобластома. 28 пациентам (70%) проведено оперативное вмешательство - 18 тиреоидэктомий (42%), 10 гемитиреоидэктомий (25%), в дальнейшем 6 детям (60%) выполнена окончательная тиреоидэктомия в связи с прогрессирующим ростом узловых образований. У 9 детей (22%) гистологическая картина соответствовала многоузловой гиперплазии щитовидной железы. В 13 случаях (33%) выявлена высокодифференцированная карцинома (в основном, папиллярный вариант), у 4 пациентов (10%) - фолликулярная аденома на фоне многоузловой зоба. Также у двух пациентов (5%) с синдромом *PTEN* обнаружена высокодифференцированная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала.

Заключение: Проведение молекулярно-генетической диагностики показано в случае быстро прогрессирующей многоузловой гиперплазии щитовидной железы в детском возрасте, а также при отягощенном семейном анамнезе и/или выявлении объемных образований других органов. Определение генетической ассоциации на раннем этапе заболевания позволяет разработать тактику эффективного скрининга других компонентов. Высокодифференцированные карциномы щитовидной железы отмечаются более, чем в трети случаев синдромальных форм многоузловой зоба. При планировании оперативного вмешательства проведение тиреоидэктомии предпочтительнее в связи с высоким онкологическим риском, прогрессирующим ростом узловых образований оставшейся доли.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000039-3 «Молекулярно-генетические маркеры стратификации риска прогрессирования/рецидива рака щитовидной железы».

Контактное лицо: Новокрещенных Евгения Эдуардовна, врач –детский эндокринолог отделения наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, России.

Email: novokreshennih.e@endocrincentr.ru

Контактный телефон: +79672686571

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-069>

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Окминян Г.Ф.¹, Латышев О.Ю.¹, Киселева Е.В.¹, Ромайкина Д.С.¹, Букин СС.², Коломина И.Г.², Самсонова Л.Н.¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», г. Москва

Введение. Х-сцепленная аденолейкодистрофия (Х-ALD; OMIM:300100) – редкое наследственное заболевание, относится к группе пероксисомных болезней с Х-сцепленным рецессивным типом наследования, врожденным дефектом гена (ABCD1), продуцирующего белок аденолейкодистрофии (ALDP). Распространенность Х-ALD 1 на 17000 живорожденных мальчиков. Дефицит ALDP приводит к дефектному пероксисомальному β-окислению очень длинноцепочных жирных кислот (ОДЦЖК), накопление которых в нервной системе (белом веществе головного/спинного мозга), в коре надпочечников приводит к дегенерирующим процессам, что обуславливает характерные клинические проявления, среди которых доминируют первичный гипокортицизм и неврологические нарушения.

Клинический случай. Пациент Д., 3,8 года. Госпитализирован в инфекционное отделение с жалобами на боли в животе, многократную рвоту, повышение температуры до 37,8 С, жидкий стул, вялость, слабость. По данным медицинской документации в течение года до госпитализации отмечалась слабость, вялость, частые инфекционные заболевания с клиническими проявлениями гастроэнтерита, что требовало многократных госпитализаций, снижение массы тела (-3 кг за месяц), появление гиперпигментации кожи. При осмотре: рост 105 см (+1,2 sd), масса тела 15,5 кг, ИМТ = 14,1 кг/м² (-1,57sd), АД 88/40 мм.рт.ст., ЧСС 94 уд/ мин. Кожные покровы: гиперпигментация мошонки, локтей, фаланг пальцев, коленей, складок. По данным лабораторного обследования: глюкоза плазмы 2,4 ммоль/л, натрий – 127 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, в моче – кетоны 4+. Гормональное обследование: кортизол – 120 нмоль/л, АКГГ- 5834(<46 пг/мл), АРП- 30,8 (1-6,5 нг/мл/час), 17-ОНпрогестерон 0,14 (0,1-8,64 нмоль/л). Установлен диагноз: «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность» (ПХНН). Иницирована терапия препаратами гидрокортизона и флудрокортизона. На терапии: кортеф 11,7 мг/сут (16,5 мг/м²), кортинефф 0,1 мг/сутки, отмечалась нормализация самочувствия, уменьшение гиперпигментации, прибавка в весе, АД 105/60 мм.рт.ст, лаборатор-

ные показатели: натрий -140 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, АРП 5,1 нг/мл/час.. Проводилась дифференциальная диагностика форм ПХНН. Показатель 17-ОН-прогестерона позволил исключить ВГКН, отсутствие антител к стероидпродуцирующим клеткам надпочечника (<1:10, отр) – аутоиммунное поражение надпочечников, молекулярно-генетическое исследование гена NR0B1 (DAX1) - дисгенезию надпочечников как причину ПХНН. При определении ОДЦЖК выявлено повышение. По данным молекулярно-генетического обследования выявлена патологическая нуклеотидная последовательность в гене ABCD1: в первом экзоне гена ABCD1 изменение нуклеотидной последовательности NM_000033.3: с.347G>T (p.Gly116Val) в гемизиготном состоянии. У матери пробанда обнаружена семейная мутация в гетерозиготном состоянии.

При проведении МРТ головного мозга данных за наличие патологических изменений очагового и диффузного характера не выявлено.

Заключение. В описанном клиническом случае продемонстрирован алгоритм диагностики надпочечниковой недостаточности у мальчика раннего возраста.

X-сцепленная адренолейкодистрофия была заподозрена на основании клинических проявлений, повышения ОДЦЖК и подтверждена молекулярно-генетическим исследованием, что диктует необходимость включать X-ALD в дифференциально-диагностический алгоритм пациентов с ранней манифестацией надпочечниковой недостаточности.

Контактное лицо: Окминья Гоар Феликсовна, доцент кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Телефон +7 (916) 164-09-66

E-mail: okminyangoar@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-070>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КВГ СИНДРОМА У ДЕВОЧКИ

Н.М.Окулевич¹, И.В.Кунавич¹, С.Л. Куликова², Н.М.Кизевич³

¹ГУ «РЦМРиБ», Минск, Беларусь

² ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь

³ УЗ «2-я городская детская клиническая больница», Минск, Беларусь

Введение. КВГ синдром (впервые описан Herrmann, 1975) – редкое генетическое заболевание; связано с гетерозиготными мутациями в гене *ANKRD11*, который влияет на ацетилирование гистонов и контролирует экспрессию нейрональных генов в период эмбрионального развития. В мире известно около 100 случаев. Характерные проявления: отставание в нервно-психическом и речевом развитии, макродонтия верхних центральных резцов, черепно-лицевые дизморфии, скелетные аномалии. У более 65% КВГ детей имеется низкорослость, которая относится к «большим» критериям синдрома (Low, 2016).

Ключевые слова: КВГ синдром, дети, низкорослость, гормон роста

Материалы и методы. Приведено клиническое наблюдение ребенка с КВГ синдромом.

Результаты. Девочка от 2 беременности, протекавшей с угрозой прерывания, анемией, 1 родов в сроке 40 нед. При рождении масса тела 2800г, рост 49см. При рождении УЗИ сердца – ДМПП, ДПЖП, впоследствии – спонтанное закрытие дефектов. С первого года жизни отмечена умеренная мышечная гипотония, задержка роста и моторного развития. Принимает левотироксин с раннего возраста по поводу гипотиреоза. Кариотип 46,XX. По рекомендации невролога выполнено экзомное секвенирование - выявлена гетерозиготная мутация с.1903_1907del(p.Lys635Glnfs*26) в гене *ANKRD11*. При обращении к детскому эндокринологу в возрасте 3 лет 7 мес. рост -2 SDS или менее 3 перцентили (среднепарантальный рост + 2 SDS; отставание на 4 SDS), масса тела -1 SDS; костный возраст 1 год 9 мес. Принимает левотироксин 12,5 мкг ежедневно. ТТГ 1,9 (0,7-5,97), Т4своб. 15,1(12,3-22,8), ИФР-1 91,4 (43,2-155), кортизол 325 (171-536). Фенотип - «большие» диагностические критерии КВГ синдрома: макродонтия верхних центральных резцов, выраженная низкорослость, гипертелоризм, вероятное снижение слуха; дополнительно: сходящееся косоглазие (с 2 лет носит очки), светлая кожа и волосы, синофриз, тонкая верхняя губа, брахидактилия, маленькие кисти и стопы. При МРТ головного мозга расширение субарахноидального пространства. Проба на СТГ с инсулином – пик 8 нг/мл; проба с клонидином – пик 12 нг/мл. Учитывая выраженную низкорослость, результаты проб на СТГ и подтверждение генетического синдрома, медицинским консилиумом в возрасте 3 г. 9 мес. назначено пробное лечение гормоном роста в дозе 35 мкг/кг/сут. За первый год терапии скорость роста 10 см; в 4 года 10 мес., рост -0,75 SDS, масса тела -0,5 SDS. Костный возраст 2 года. Лечение переносит хорошо, гипотиреоз компенсирован, Таннер ст 1.

Заключение. КВГ синдром может быть отнесён к генетическим синдромам с низкорослостью и дефицитом гормона роста. Фенотипический спектр синдрома варьирует. У девочек отставание в развитии обычно менее выражено, чем у мальчиков. Эндокринолог, как и невролог, генетик, офтальмолог, сурдолог, др., должен участвовать в мультидисциплинарной команде по ведению таких пациентов. Лечение соматропином может быть эффективным при КВГ синдроме, однако требуется длительное наблюдение пациентов для понимания долгосрочных эффектов терапии и определения прогноза пациентов.

Контактное лицо: Окулевич Наталья Михайловна, врач-детский эндокринолог ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», Минск, Беларусь

Телефон +357(29)7545269

e-mail: natamedical@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-071>

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

Омарова Э.Б.¹, Янар Э.А.¹, Барханскова Е.А.², Колодкина А.А.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная детская клиническая больница»

Данный текст был скопирован с сайта <https://odkb56.orb.ru> При использовании просим ссылаться на первоисточник.

Введение. Феохромоцитома - катехоламин-секретирующая нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромафинных клеток. Феохромоцитомы могут являться спорадическими опухолями, однако до 60-80% случаев встречаются в составе наследственных синдромов, например, синдрома фон Хиппеля-Линдау (VHL-синдром) с аутосомно-доминантным типом наследования. VHL-синдром связан с пожизненным риском развития гемангиобластом сетчатки глаза и центральной нервной системы, феохромоцитом и почечно-клеточной карциномы. Феохромоцитома выявляется у 10-20% пациентов с VHL-синдром и нередко является первым компонентом заболевания.

Описание клинического случая. Пациенту Р ежегодно проводилось УЗИ-исследование брюшной полости в связи с отягощенным наследственным анамнезом по отцовской линии (отец и двоюродный брат - феохромоцитома и гемангиома сетчатки, дедушка - феохромоцитома). С возраста 6 лет отмечено появление выраженной потливости, тахикардии и повышения АД максимально до 175/130 мм.рт.ст., а через 4 месяца - асимметрии лица, правостороннего пареза лицевой мускулатуры, что послужило поводом для обследования. По результатам лабораторного исследования в возрасте 7 лет выявлено значительное повышение хромогранина А (> 900 мкг/л) и уровня норметанефринов в суточном анализе мочи (4104.00 мкг/сут). На УЗИ в области левого надпочечника определяется гипоехогенное однородное образование 38х31 мм с кровотоком внутри и по периферии. Установлен диагноз «Феохромоцитома левого надпочечника» и инициирована терапия альфа-адреноблокаторами (доксазозин) в стартовой дозе 1 мг/сут с повышением до 5 мг/сут с положительной динамикой в виде снижения АД при сохраняющейся тахикардии. Госпитализирован в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с целью предоперационной подготовки и проведения радикального лечения. При осмотре: рост 127.3 см (SDS +1,00), вес 30.0 кг, ИМТ 18.51 кг/м² (SDS +1.62), кожные покровы повышенной влажности, отмечены лагофтальм справа, сглаженность лобной и носогубной складок справа. ЧСС 130 уд/мин, АД 130/85 мм.рт.ст. По результатам МСКТ надпочечников определяется объемное образование левого надпочечника, овоидной формы, с четкими ровными контурами, размерами 36х34,5х29 мм, интенсивно накапливающее контрастный препарат (плотностью в нативную фазу 40 ед.Н., 251/141/90 ед.Н. в артериальную/венозную/отсроченную фазы соответственно). В отделении скорректирована терапия доксазозином до 8 мг/сут и, с целью купирования тахикардии, к терапии добавлены бета-адреноблокаторы (бисопролол) 5 мг/сут, на фоне чего отмечается положительная динамика в виде нормализации среднесуточных показателей АД и ЧСС. Учитывая отягощенный наследственный анамнез, пациенту проведено полное секвенирование гена *VHL* - выявлен описанный ранее, гетерозиготный вариант с.188T>G p.(Leu63Arg), что подтвердило диагноз синдрома фон Хиппеля-Линдау. На момент госпитализации других компонентов синдрома не выявлено. По данным МРТ головного мозга данных за наличие объемных образований ЦНС не получено, установлен диагноз: Невропатия лицевого нерва справа.

Выполнено оперативное лечение в объеме левосторонней адреналэктомии, в послеоперационном периоде – нормализация показателей гемодинамики.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует успешность ранней диагностики, предоперационной подготовки и хирургического лечения феохромоцитомы у мальчика с отягощенным наследственным анамнезом. Стоит отметить важность проведения генетического консультирования родственников первой линии. Учитывая риск присоединения других компонентов синдрома, пациенты с верифицированным диагнозом нуждаются в ежегодном скрининге.

Ключевые слова: феохромоцитома; артериальная гипертензия; нейроэндокринная опухоль, синдром фон Хиппеля-Линдау.

Контактное лицо: Омарова Эльмира Байрамовна, ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный телефон: 8-977-615-11-04

E-mail: omarova-elmira@inbox.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-072>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПОДРОСТКА С ОЖИРЕНИЕМ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА ИЛИ MODY?

Омарова Э.Б., Новокрещенных Е.Э., Зубкова Н.А.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: MODY, инсулинорезистентность, ожирение

Введение: Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением при отсутствии специфических аутоантител (маркеров СД 1 типа) требуют проведения дифференциальной диагностики между сахарным диабетом 2 типа и моногенными формами СД (MODY). Согласно положениям консенсуса ISPAD (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2022 г) наличие ожирения не является препятствием для проведения молекулярно-генетического исследования при наличии

характерного для моногенных форм анамнеза. Дифференцировать тип диабета крайне важно с целью назначения патогенетической терапии, оценки рисков развития осложнений, семейного консультирования.

Описание клинического случая: Пациентка, 15 лет, обследована с жалобами на гипергликемию, избыточный вес с 9 лет, нерегулярные менструации. Впервые повышение гликемии натощак (6,2 ммоль/л) выявлено в 11 лет на фоне ожирения (SDS ИМТ +3,5), HbA1c 6,18%.

Наследственный анамнез отягощен в 3х поколениях по материнской линии - отмечается ожирение в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом, выявленном в молодом возрасте. У матери пациентки с 10 недели настоящей беременности - манифестный неиммунный СД, на инсулинотерапии. Тетя по линии матери – с 36 лет повышение гликемии натощак, с 40 лет получает инсулинотерапию, у её дочери в 14 лет на фоне ожирения (SDS ИМТ +2,79) диагностирован инсулиннезависимый СД, получает метформин. У двух других сестер матери – СД (тип?) выявлен после 40 лет, получают терапию метформином. У бабушки по линии матери СД (тип?) с 40 лет, инсулинотерапия с 50 лет.

По результатам обследования в 15 лет у пациентки рост 164.8 см (SDS 0.62), вес 81 кг, ИМТ 29.7 кг/м² (SDS ИМТ +2.5), акантоз шеи и подмышечных впадин. По данным теста с нагрузкой стандартным жидким завтраком выявлен диабетический характер гликемической кривой, инсулинорезистентность: глюкоза крови на 120 минуте – 15,74 ммоль/л, инсулин базально 32.46 мкЕ/мл, максимально 239.3 мкЕ/мл, индекс НОМА 10,68. HbA1c 7,4%. Осложнений сахарного диабета не выявлено. Учитывая прогрессирующий характер нарушений углеводного обмена, отягощенный наследственный анамнез, проведено молекулярно-генетическое исследование- выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант р.HG38 в гене *BLK* (компьютерные алгоритмы предсказывают патогенный эффект варианта на белок). Пациентке инициирована терапия метформином 1500 мг/сут, на фоне приема которого через 9 месяцев отмечена положительная динамика в виде снижения массы тела на 5 кг (вес 76 кг, ИМТ 27.7 кг/м², SDS ИМТ 1.6), восстановление менструального цикла, уменьшения выраженности акантоза, нормализации уровня HbA1c (5,6%). У матери пациентки на фоне нормализации массы тела нарушения углеводного обмена сохраняются.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа с моногенными формами нарушений углеводного обмена. В пользу моногенной формы свидетельствует отягощенный семейный анамнез, возраст дебюта и прогредиентный характер сроков манифестации заболевания. Наряду с этим, у всех членов семьи отмечается избыточная масса тела различной степени выраженности, однако нарушения углеводного обмена сохраняются даже на фоне нормализации массы тела. Известно, что потеря функции тирозинкиназы *BLK* является диабетогенным фактором у лиц с избыточной массой тела и с высокой вероятностью может приводить к развитию моногенной формы диабета (MODY 11). Таким образом, выявленная мутация в гене *BLK* можно рассматривать как вероятно патогенную.

Контактное лицо: Омарова Эльмира Байрамовна, ординатор ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Контактный телефон: 8-977-615-11-04

E-mail: omarova-elmira@inbox.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-073>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 46, ХУ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ PPP1R12A

Е.М. Орешкина, Н.Ю. Райгородская, Д.А. Жарков, Т.В. Палатова

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Введение. Дисгенезия гонад может быть обусловлена хромосомной патологией либо патогенными вариантами генов, участвующих в закладке и развитии гонад. На сегодняшний день известно большое количество генов, которые участвуют в процессе дифференцировки гонад, однако причины развития дисгенезии гонад при кариотипе 46, ХУ часто остаются неverifiedифицированными. Генетическая верификация дисгенезии гонад актуальна для определения тактики лечения и прогноза течения заболевания.

Описание клинического случая. Ребенок В. родился при сроке гестации 38 недель путем операции кесарева сечения по поводу слабости родовой деятельности. При рождении были выявлены множественные пороки развития: отсутствие яичек в мошонке, мошоночная гипоспадия, двусторонняя пиелозктазия, синдактилия 2-3 пальцев ног, отмечался эрозированный участок кожи головы с отсутствием эпидермиса и волос диаметром 8-10 см, что было расценено как аплазия участка кожи. Ребенок был направлен в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, где получал лечение по поводу аплазии участка кожи с положительным эффектом. Проведено кариотипирование - 46, ХУ. Учитывая наличие множественных пороков развития, на 11 день жизни ребенку проведен хромосомный микроматричный анализ, анеуплоидий и патогенных микроделетций, микродупликаций не выявлено. При проведении секвенирования полного экзона выявлен ранее не описанный вариант Glu457ArgfsTer26 в гене PPP1R12A.

Впервые обследован в детском эндокринологическом отделении в возрасте 7 месяцев по поводу нарушения формирования пола. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Наружные половые органы сформированы неправильно, микропенис 20 мм, мошоночная гипоспадия. При пальпации и ультразвуковом исследовании правое яичко не определялось, левое расположено в паховом канале, объемом 0,1 см³. При гормональном обследовании уровень ФСГ- 3,2 мЕ/л на фоне низкой концентрации АМГ - 19,9 нг/мл и ингибина Б - 72,8 нг/мл, что свидетельствовало о недостаточной функции клеток Сертоли. Уровень ЛГ- 1,39 мЕ/л, тестостерон соответствовал допубертатным значениям – 0,69

нмоль/л. По результатам пробы с ХГЧ выброс тестостерона составил 10,2 нмоль/л, что свидетельствовало о наличии функционирующей тестикулярной ткани.

При лапароскопии в полости малого таза определялась гипоплазированная матка, гонады, макроскопически расценены как яички, располагающиеся на маточных трубах, правый паховый канал облитерирован. Правая гонада была удалена и отправлена на гистологическое исследование. По результатам гистологии визуализирован мелкий фрагмент ткани яичка с выраженными дистрофическими явлениями в эпителии извитых канальцев, очаговой деструкцией базальной мембраны, фиброзом оболочки яичка. Левая гонада располагалась у входа в паховый канал. Проведен первый этап орхиопексии по Фоулеру, запланирован второй этап. В возрасте 1,5 лет проведена маскулинизирующая пластика.

Таким образом на основании результатов обследования у ребенка с кариотипом 46, XY установлен редкий вариант дисгенезии гонад, вероятнее всего обусловленный мутацией в гене PPP1R12A, кодирующем регуляторную субъединицу миозинфосфатазы. Для мутаций в гене PPP1R12A характерна дисгенезия гонад в сочетании с нарушениями морфогенеза различных органов. В нашем случае дисгенезия гонад сочеталась с синдактилией, пиелозктазией и аплазией кожи. Верификация генетического диагноза является основанием для динамического наблюдения за пациентом с целью скрининга симптомов, ассоциированных с мутациями в гене PPP1R12A.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-122>

ПРОБЛЕМА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Пастухова Д.А., Урусова Л.С., Варламов А.В., Бабушкин А.В.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Для определения тактики ведения пациентов с узловыми поражениями щитовидной железы в послеоперационном периоде клиническому специалисту необходим точный результат морфологического исследования операционного материала. Однако у детей и подростков диагностика узловых образований щитовидной железы в ряде случаев вызывает определенные сложности. Так, у пациентов с *DICER1* синдромом может наблюдаться многоузловой характер поражения, изменения ядер тироцитов, появление папиллярных структур и другие особенности. В связи с этим у таких пациентов повышен риск гипердиагностики злокачественных новообразований щитовидной железы.

Цели и задачи. Выявление морфологических особенностей узловых образований щитовидной железы у детей и подростков.

Материалы и методы. Исследование проведено на операционном материале 365 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, прошедших комплексное обследование и оперированных в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России в период с января 2020 года по декабрь 2023 года. Проведено сопоставление клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных методов исследования и патоморфологического диагноза со структурными особенностями узлов щитовидной железы. В сомнительных случаях было выполнено дополнительное иммуногистохимическое исследование и молекулярно-генетический анализ с целью поиска герминальных мутаций.

Результаты. По результатам ретроспективного анализа установлено, что 169 случаев (46,3%) были представлены злокачественными образованиями, 116 случаев (38,3%) - фолликулярно-узловой болезнью, 56 (15,3%) - доброкачественными образованиями щитовидной железы. При этом в 10 из 365 случаях возникли трудности диагностики, потребовавшие проведения дополнительных методов исследования. По результатам иммуногистохимического исследования и молекулярно-генетического анализа в 7 из 10 случаев был диагностирован *DICER1* синдром, что изменило дальнейшую тактику ведения пациентов.

Выводы. Современная классификация новообразований у детей и подростков ВОЗ не позволяет выделить морфологические изменения щитовидной железы при *DICER1* синдроме в отдельную нозологическую единицу. Знание структурных особенностей узловых образований щитовидной железы при *DICER1* синдроме и его выделение в отдельную нозологическую группу позволит улучшить диагностику данного заболевания. Это может способствовать оптимизации лечения и дальнейшего ведения таких пациентов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000039-3 «Молекулярно-генетические маркеры стратификации риска прогрессирования/рецидива рака щитовидной железы».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-074>

**ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

Пестрякова И.Ю., Иванов А.С., Аврамова О.Г.

ГБУ РО «СП», г. Ростов-на-Дону
ФГБУ «ЦНИИС И ЧЛХ» МЗ РФ, г. Москва

Актуальность. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – наследственное орфанное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий. Развивается гипогликемическое повреждение коры головного мозга, происходит задержка психомоторного развития с последующей инвалидизацией. В РФ регистр ВГИ не ведется, однако по данным многоцентрового исследования, проведенного в Москве в 2009-2011гг., частота данной патологии приближается к европейским и составляет 1:45 000 живых новорожденных. Основным критерий постановки диагноза ВГИ - повышение уровня инсулина (инсулин в крови $>2,0$ мкЕд/мл) на фоне гипогликемии (глюкоза в крови $<3,0$ ммоль/л). В 2014 г. разработаны Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом. В отечественной и зарубежной литературе мы не нашли исследований, посвященных особенностям стоматологического здоровья у таких детей.

Цель исследования. Изучение особенностей стоматологического здоровья ребенка с ВГИ.

Методы исследования. Впервые в стоматологическую поликлинику обратились родители с ребенком 2 лет с жалобами на беспокойство его при кормлении, на наличие кариозных зубов. Основной диагноз - врожденный гиперинсулинизм, диффузная форма, тяжелое фармакорезистентное течение. Состояние после субтотальной резекции поджелудочной железы. Грубое нарушение психо-моторного развития. Миастенический синдром. Резидуально-органическое поражение ЦНС смешанного генеза. При внешнем осмотре ребенка обратили внимание на избыточный рост не только на голове, но и на лбу, щеках, спине. При сбора анамнеза выявлены диетические особенности: ребенок получал мягкую пищу, содержащую сложные и легко ферментируемые углеводы, белки по медицинским показаниям каждые три часа при отсутствии привычки жевания, что является высоким риском для развития неуправляемого кариеса зубов.

Результаты. Проведено мотивационное интервью, родителям продемонстрирован окрашенный красителем зубной налет, обсуждены факторы риска для развития стоматологических заболеваний у ребенка, составлен план профилактики, реабилитационных мероприятий, интервалы для динамического наблюдения. При объективном обследовании выявлены задержка прорезывания временных зубов, снижение функций глотания и жевания, ротовое дыхание, сужение верхней челюсти, гипертрофия маргинальной десны 1-2 ст. тяжести, точечные кровоизлияния и усиление сосудистой стенки СОПР, тремор языка, множественные кариозные полости в пришеечных областях и иммунных зонах зубов с обнаженным дентином, хронический периодонтит 5.1., 5.2, неудовлетворительная гигиена полости рта, кпу зубов-14, кпу поверхностей – 38. В течение 7 посещений удалены 5.2, 5.1, проведена реставрация кариеса дентина (Fugi Triage GC). Во время каждого посещения проводилась коррекция гигиенических навыков, родителей обучали чистить зубы пастой, содержащей 1000 ppm F, выдавливая из тюбика «мазок» 3-4 раза в день из-за особенностей режима питания.

Выводы. За три года наблюдения за ребенком при хорошем сотрудничестве стоматологического персонала и родителей, консультаций по телефону между посещениями удалось достигнуть хорошего уровня гигиены рта при отсутствии прироста интенсивности кариеса.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-075>

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Петрухина Д.А., Славкина Я.С., Мусина Н.Н., Саприна Т.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Цель: проанализировать и установить взаимосвязи между показателями углеводного обмена, обмена железа и маркерами фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы: исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России г. Томска. Для исследования были отобраны 78 пациентов с избыточной массой тела (n=18) и ожирением (n=60). В ходе анализа проводилась стратификация включенных пациентов в группы в зависимости от наличия и типа НУО: группа 1 – пациенты без НУО (n=52), группа 2 – пациенты с НТГ (n=17), группа 3 – пациенты с СД2, выявленным впервые на момент включения в исследование (n=9), а также по уровню ферритина сыворотки: группа 1 – с ферритином выше 75% ($<160,85$ нг/мл) (n=20), группа 2 – с ферритином меньше 75% ($\geq 160,85$ нг/мл) (n=58). У исследуемых пациентов проводилась оценка антропометрических данных, исследование гликированного гемоглобина, СТТГ с 75 граммами глюкозы, биохимический анализ крови, общий анализ крови, исследование показателей обмена железа (железо сыворотки, ферритин, трансферрин, НТЖ), расчет индексов фиброза печени при помощи онлайн калькулятора (FIB-4, APRI, BARD). Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics23. Результаты сравнительного анализа представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; Q0,25–Q0,75).

Результаты: Расчетный индекс фиброза печени FIB-4 был значительно выше у пациентов с СД2, чем у лиц без НУО (0,73

[0,67 – 0,91] и 0,50 [0,33 – 0,71] соответственно, $p=0,004$). Расчетные индексы фиброза печени APRI и BARD значимо не различались в зависимости от наличия и типа НУО. Расчетный индекс фиброза печени APRI у пациентов с уровнем ферритина сыворотки >75 перцентиля был значимо выше, чем у пациентов с содержанием ферритина <75 перцентиля (0,28 [0,18 – 0,36] и 0,19 [0,14 – 0,26] соответственно, $p=0,011$).

Выводы: установлено, что расчетные индексы фиброза печени FIB-4 и APRI статистически значимо выше у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, имеющих СД2 и уровень ферритина более 160,85 нг/мл.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-076>

СОЧЕТАНИЕ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ (ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ) И ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВЫЯВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ APC

Е.А. Писарева¹, И.С. Чугунов¹, Забудская К.Г.¹, Н.Н. Волеводз¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, периодическая болезнь) – наследственное аутовоспалительное заболевание, проявляющиеся периодическими приступами лихорадки и серозита (артриты, боли в животе и грудной клетке), обусловленное мутациями в гене *MEFV*. Чаше встречается у лиц средиземноморского или ближневосточного происхождения.

Дифференцированный рак щитовидной железы редкое заболевание в детском возрасте, большинство случаев составляет папиллярный вариант. Описаны наследственные формы заболевания, ассоциированные с генами *APC*, *PRKAR1A*, *PTEN*, *WRN* (синдромальные формы) и *DICER1*.

Ключевые слова. Семейная средиземноморская лихорадка. Рак щитовидной железы.

Материалы и методы. Мальчик 17 лет, проходил обследование в НМИЦ эндокринологии. С 3 месяцев эпизоды повышения температуры до 39-40 градусов длительностью 3-4 дня, не купирующиеся жаропонижающими препаратами. С 3 лет отмечаются боли в ногах. Заподозрена ССЛ, которая в дальнейшем подтверждена молекулярно-генетически: выявлен описанный патогенный вариант в гене *MEFV* (NM_000243.3): с.2282G>A, р.(Arg761His). Получает терапию колхицином, с положительным эффектом.

При плановом обследовании в гастроэнтерологическом отделении в возрасте 17 лет выявлено узловое образование в щитовидной железе, в связи с чем направлен в НМИЦ эндокринологии. При осмотре рост 175,1 см, SDS роста = -0,12, вес 59 кг, ИМТ = 19,2 кг/м², SDS ИМТ = -1,0. Половое развитие Таннер 5. У отца мальчика ранее диагностирован папиллярный рак щитовидной железы. По данным УЗИ щитовидной железы в правой доле в средней и нижней трети по передней поверхности выявлено гипозоногенное гиперваскуляризированное образование с ровными контурами, размерами 1,0*0,8*0,5 см (TIRADS 4). В гормональном профиле ТТГ 1,63 мМЕ/л (0,43-4,2), Т4св 14,29 пмоль/л (10,1-17,9), АТ ТПО 0,16 МЕ/мл (0-5,6). При проведении пункционной биопсии в мазке обнаружены скопления укрупненных, полиморфных эпителиальных клеток с дегенеративными изменениями, без признаков внутриядерной атипии, формирующих преимущественно фолликулярные структуры, более характерные для фолликулярного образования щитовидной железы. (Bethesda IV фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию).

Учитывая результаты пункционной биопсии принято решение о проведении экстрафасциальной гемитиреоидэктомии справа. По результатам гистологии выявлен инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы (pT1aNxMx).

Результаты.

Учитывая отягощенный семейный анамнез, проведено молекулярно-генетическое исследование (таргетная NGS-панель). В гене *APC* в 16 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант неопределенной клинической значимости (HG38, chr5:112837606C>G, с.2012C>G) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р.(Ser671Cys).

Заключение.

При APC-ассоциированном аденоматозном полипозе толстой кишки (семейном аденоматозном полипозе, САП) описан риск развития новообразований щитовидной железы (согласно рекомендациям «NCCN Guidelines V.2.2.022 Familial Adenomatous Polyposis», риск составляет 1.2%–12%). Пациенту для уточнения фенотипа и согласно принципу онконастороженности проведены колоно- и гастроскопия, которые не выявили новообразований. В настоящее время диагноз САП не подтвержден, анализ сегрегации в семье в работе.

Контактное лицо:

Писарева Елена Александровна, детский эндокринолог, кандидат медицинских наук, заведующая детским консультативно-диагностическим отделением ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7(903)-518-75-01

E-mail: pisarevaea@rambler.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-077>

АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННЫЕ С СИНДРОМОМ ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

Плахотная П.С.¹, Калинин Н.Ю.², Дивинская В.А.³

¹ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Республика Крым

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение), Республика Крым

Введение: Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО) являются редкой причиной эктопического синдрома АКТГ и встречаются при наследственных опухолевых синдромах. Данный клинический случай уникален сочетанием микроаденомы гипофиза и множественных НЭО поджелудочной железы, продуцирующих АКТГ, ассоциированных с синдромом фон Хиппеля-Линдау

Описание клинического случая: пациентка 17 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на повышение АД до 180/100 мм.рт.ст, прогрессирующий набор веса, нарушение менструального цикла. При осмотре отмечалось перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, стрии в области груди, живота и внутренней поверхности бедер, гирсутизм, акантоз в кожных складках.

На основании обследования установлен эндогенный АКТГ-зависимый гиперкортицизм. При МРТ головного мозга визуализирована микроаденома центральной части гипофиза, так же по данным МРТ органов брюшной полости обнаружено крупное опухолевое образование головки и крючковидного отростка поджелудочной железы с признаками вовлечения в процесс стенки двенадцатиперстной кишки, ствола нижней полой вены, опухолевые образования тела и хвоста поджелудочной железы, метастатическое поражение печени.

Учитывая сочетание НЭО поджелудочной железы и аденомы гипофиза, был заподозрен синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (MEN1), однако патогенных вариантов в гене *MEN1* не обнаружено. В поисках причин заболевания и с учетом наличие гемангиобластомы у матери пациентки, заподозрен синдром фон Хиппеля-Линдау. При секвенировании по Сэнгеру в гене *VHL* в 3 экзоне выявлена замена с.506Т>С в гетерозиготном состоянии, патогенная.

Проведение селективного забора крови из нижних каменных синусов исключило гипофизарное происхождение АКТГ и позволило установить АКТГ эктопированный синдром, источником которого являлись НЭО поджелудочной железы.

При сцинтиграфии с технецием-99m-тектротидом: обнаружена гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов в образованиях поджелудочной железы и фокусах печени, что позволило начать лечение пролонгированными формами аналогов соматостатина.

Заключение: Селективный забор крови из каменных синусов важен для подтверждения источника эндогенной продукции АКТГ в случаях сосуществования нейроэндокринной опухоли и микроаденомы гипофиза. Учет семейного анамнеза позволяет провести дифференциальную диагностику при НЭО.

Ключевые слова: гиперкортицизм, АКТГ, нейроэндокринные опухоли, синдром фон Хиппеля-Линдау.

Контактное лицо: Плахотная Полина Сергеевна, врач детский эндокринолог, ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Республика Крым, Россия.

Телефон: +7 (978)286-99-69

E-mail: polinkagrechka3012@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-078>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ MODY-12: СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У РЕБЕНКА С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ

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

Сеченовский Центр Материнства и Детства, г. Москва ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова, г. Москва

Сахарный диабет (СД) типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) - гетерогенная группа гипергликемий, связанных с мутациями в генах, приводящими к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Мутации в гене *ABCC8* ассоциированы с развитием MODY-12; описаны единичные случаи, различные по течению; некоторые мутации в *ABCC8* также вызывают развитие гипогликемического гиперинсулинизма в младенчестве.

Цель: Демонстрация клинического случая сахарного диабета MODY-12 с судорожным синдромом на фоне гиперинсулинемических гипогликемий в раннем детстве.

Клинический случай: Девочка от 2 беременности, на фоне гестационного СД (после беременности – СД 2 типа; принимает гликлазид, вилдаглиптин, метформин); преждевременных родов (32-33 нед). При рождении: 50 см (SDS +2,33), 3,1 кг (SDS +2,85); в первые сутки – снижение гликемии до 3,0 ммоль/л. Искусственное вскармливание с рождения; кормление каждые 3 ч. Наследственный анамнез отягощен по СД (у мамы, прабабушки и двоюродных сестер со стороны матери, у бабушки со стороны отца). В 1 г: рост 76 см (SDS +0,67), вес 8,6 кг (ИМТ 14,8, SDS -2,6); УЗ-признаки вентрикуломегалии; страбизм; психомоторное развитие по возрасту, речь с 1,3 г. Судороги отмечаются с 1,1 г; в 2,5 г выявлена гипогликемия 2,7 ммоль/л. В 2,5 г: рост 101 см (SDS +3,28), вес 16,5 кг (ИМТ 16,17 кг/м², SDS=-0,01); ТТГ 0,99 мкМЕ/мл, Т4св 11,7 пмоль/л, кортизол 605

нмоль/л, HbA1c 5,5%, гликемия 4,0-8,7 ммоль/л. На пробе с голоданием (18 ч) мин.гликемия 3,9 ммоль/л, С-пептид 0,06 нг/л. В дальнейшем в домашних условиях фиксировались гипогликемии 1,8-2,5 ммоль/л. С 3-х лет – задержка психомоторного развития, энурез, ночные пароксизмы. С 4-5 лет судорожные приступы участились; в разное время суток; не связаны с приемом белковой пищи, физическими нагрузками. По ЭЭГ в 6,5 лет: региональная эпилептиформная активность; противосудорожная терапия без значительного эффекта.

В 9 лет: рост 137 см (SDS=+1,66), вес 52 кг (ИМТ 27,71 кг/м², SDSимт+3,22), умеренный акантоз в области шеи; стрий нет; страбизм. При обследовании: глюкоза 4,1 ммоль/л, С-пептид 592 пмоль/л, инсулин 5,9 мкМЕ/мл. Гликемия в течение суток 3,5-7,8 ммоль/л. На пробе с голоданием (18 часов): мин.гликемия 3,6 ммоль/л, инсулин 1,6 мкМЕ/мл, кортизол 168 нмоль/л; кетоны 0,1 ммоль/л. В связи с повышением HbA1c до 6,0% проведен ПГТТ (75 г глюкозы; измерение гликемии 0-30-60-90-120 мин) – диагностирован сахарный диабет (гликемия 4,4-10,2-13,3-13,1-12,9 ммоль/л). Через 5,5 ч после ПГТТ отмечены вялость, заторможенность, тремор; глюкоза 2,0 ммоль/л, инсулин 20,6 мкМЕ/мл, С-пептид 1562 пмоль/л, кортизол 86 нмоль/л; кетоны 0,1 ммоль/л, лактат 1,3 ммоль/л, рН 7,4, ВЕ 1,0 ммоль/л. Суточная глюкозурия 0,2 ммоль/сут. Тандемная масс-спектрометрия (кровь) патологии не выявлено.

Молекулярно-генетическое исследование: в гене ABCC8 в 8 экзоне обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии с.1252Т>С, р.С418R; диагностирован СД MODY-12.

Рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов; соблюдает с нарушениями. При дальнейшем наблюдении – уменьшение количества гипогликемий, прогрессирующий набор массы тела.

Выводы: Представленный случай демонстрирует особенности течения сахарного диабета типа MODY12, обусловленного мутацией в гене ABCC8.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-079>

ГИПОПИТУИТАРИЗМ С ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКОЙ В СОСТАВЕ СИНДРОМА DE GROUCHY 1 ТИПА

Е.Н. Райкина¹, А.В. Гринкевич², М.С. Панкратова¹

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

² ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», г. Пенза

Введение.

Синдром делеции короткого плеча 18 хромосомы (18p-), или синдром De Grouchy 1 типа – генетическое заболевание, которое характеризуется задержкой психоречевого развития различной степени выраженности, врожденными пороками развития и гипопитуитаризмом с большой вариабельностью клинических признаков. Причиной заболевания является мутация в одном из 12 дозозависимых генов – кандидатов, расположенных на коротком плече 18 хромосомы. Синдром De Grouchy является редким заболеванием с распространенностью около 1:50000 человек.

Описание клинического случая

Пациент А., 12 лет, обратился в НМИЦ эндокринологии с жалобами на низкий рост, низкие темпы роста и особенности поведения. Мальчик от второй беременности на фоне отягощенного акушерского анамнеза, закричал после реанимационных мероприятий. С первого года жизни отмечалась задержка психомоторного развития. Диагноз синдром Де Груши 1 типа установлен в возрасте 11 месяцев, когда на основании особенностей фенотипа проведено кариотипирование, выявлена делеция короткого плеча 18 хромосомы (45XY,-18, der(18)t(14,18) (q11.1;p11.1).

Эндокринологом впервые обследован в мае 2023 года по месту жительства в возрасте 11 лет 10 месяцев. Выявлен тяжелый вторичный гипотиреоз (Т4 св 1,9 пмоль/л, ТТГ 18 мкМЕ/мл), низкий уровень ИФР1 (27,9 нг/мл). При осмотре – мальчик заторможен, ярко выражены отеки лица и тела. Инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг с последующим увеличением до 50 мкг. На фоне проводимой терапии мальчик стал активнее, отеки ликвидированы.

При обследовании – рост 113,5 см, SDS -5,2, при объективном осмотре выявлены фенотипические особенности (оттопыренные низко посаженные ушные раковины, передние резцы направлены латерально, множественный кариес; зубы многочисленны, короткая шея, редкие волосы с участками алопеции). «костный возраст» отстает на 9 лет от паспортного. По гипотиреозу компенсирован (на фоне приема левотироксина натрия в дозе 50 мкг), выявлен сниженный уровень ИФР-1 - 56,5 нг/мл (SDS = -3.2), что в совокупности с клинической картиной подтверждает наличие СТГ-дефицита, данных за дефицит других тропных гормонов гипофиза не получено. Рекомендована заместительная терапия соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сут.

Заключение

Данный клинический случай врожденного гипопитуитаризма в составе синдрома De Grouchy 1 типа демонстрирует важность осведомленности врачей и пациентов об этом крайне редком заболевании, а также необходимости мультидисциплинарного комплексного наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, короткое плечо, 18 хромосома, гипотиреоз.

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/EOAP2024-080>

ЗАДЕРЖКА РОСТА В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЛАРОНА У ТРЕХ СИБСОВ

Е.Н. Райкина¹, М.С. Панкратова¹, А.Д. Алексеева², И.С. Чугунов¹

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

² ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

Введение.

Синдром Ларона – редкое заболевание с аутосомно – рецессивным типом наследования, клинические признаки которого включают классический фенотип СТГ-дефицита (выраженное отставание в росте, широкий выступающий лоб, голубые склеры) при практически неопределяемых уровнях инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в крови на фоне повышенного СТГ. Причиной заболевания является нарушение работы рецептора гормона роста вследствие мутации в гене *GHR* (тотальное поражение), а также других генов (частичное нарушение). Синдром Ларона является редкой патологией с немногочисленными описаниями клинических случаев у сибсов по данным мировой литературы.

Цель исследования: Описание 3-х случаев генетически подтвержденного синдрома Ларона у сибсов, рожденных от близкородственного брака.

Методы: Проведен анализ анамнеза, клинических и лабораторных данных трех родственных пациентов с нечувствительностью к гормону роста. Для молекулярно-генетического исследования ДНК пациентов выделяли из сыворотки крови. Методом Сэнгера проведен поиск мутаций в гене *GHR*.

Результаты

Трое сибсов (брат и две сестры) с клинически диагностированным синдромом Ларона обратились в ФГБУ НМИЦ эндокринологии с жалобами на низкий рост для молекулярно-генетического подтверждения заболевания.

Дети родились с нормальными весо-ростовыми показателями, в срок. Родители пациентов – троюродные брат с сестрой. Сибсы являются первыми с манифестацией заболевания в своей семье.

Пациентка М., 13 лет, при обследовании рост 113 см, SDS роста -6,6, Таннер 2. Обращают на себя внимание фенотипические особенности: «кукольное лицо», выраженные лобные бугры, запавшая переносица, седловидный нос, гипоплазия верхней и нижней челюсти, голубые склеры, высокий тембр голоса.

Пациентка К., 10 лет, младшая сестра пациентки М., объективно – рост 98 см, SDS роста -6,7, аналогичные фенотипические особенности, Таннер 1.

Пациент Б., 4 года, при поступлении, помимо жалоб на низкий рост (75,5 см, SDS роста -6,5), аналогичные старшим сестрам фенотипические особенности, предъявлял жалобы на эпизоды гипогликемии до 1,8 ммоль/л. В анамнезе эпизод тонико-клонических судорог с потерей сознания в течение двух минут, заторможенностью, плаксивостью после приступа и отсутствием реакции на раздражители. Находится на частом дробном кормлении, в том числе, ночью.

У всех троих детей по месту жительства выявлены низкий уровень ИФР1 на фоне резко повышенного СТГ, при проведении 4 - дневного теста с СТГ – отсутствие подъема уровня ИФР1 – клинически диагностирована нечувствительность к гормону роста (синдром Ларона). В ходе настоящего обследования получены аналогичные данные – у всех трех пациентов зафиксирован низкий уровень ИФР1 и высокий уровень СТГ. У пациенток М. и Б. в биохимическом профиле выявлена гиперхолестеринемия (характерная для синдрома).

Пациентам и их родителям проведено молекулярно – генетическое исследование, по данным которого в гене *GHR* выявлена гомозиготная мутация с.703С>Т р.Arg235Ter у детей и аналогичная гетерозиготная мутация у обоих родителей.

Выводы. Представлено описание генетически подтвержденного синдрома Ларона у трех сибсов. В настоящее время сложность ведения таких пациентов обусловлена отсутствием зарегистрированного в РФ препарата для терапии, а также дорогостоящего импортного препарата (рекомбинантный ИФР-1, мекасермин). Наши пациенты ожидают возможности получить лечение рекомбинантным ИФР-1.

Финансирование: Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045–4 «Генетическая персонификация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-081>

КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИП/ФЕНОТИП У 10 ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *ALPL*

К.М. Рамазанова, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Гипофосфатазия (ГФФ) – это наследственное орфанное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации костей, обусловленное низкой активностью ткане-неспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP), наследуемое аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Изофермент кодируется геном *ALPL*, локализующимся на хромосоме 1p36.12. По данным различных источников распространенность заболевания составляет 1/10000-1/90000 новорожденных. В настоящее время известно более 440 мутаций, наследуемых аутосомно рецессивно, так и аутосомно доминантно. 70% из существующих составляют миссенс-мутации. Разнообразие мутаций обосновывает чрезвычайно широкий диапазон тяжести

заболевания и клинических проявлений.

Цель: Проанализировать вариабельность клинических проявлений ГФФ у пациентов с мутациями в гене *ALPL*, оценить степень снижения уровня ЩФ и корреляции генотип/фенотип.

Материалы и методы: 10 пациентов были разделены на 2 группы: 1) 7 пациентов (3 мальчика, 4 девочки): средний возраст на момент диагностики 8,0 лет [5,5; 10,0] (2 из них сибсы) с вариантами, описанными ранее как патогенные (с.571G>A, с.1130C>T), с противоречивыми данными об уровне патогенности (с.205G>A, с.331_332insCCGGCA, с.1171del) и вероятно доброкачественным вариантом (с.455G>A), в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии; 2) 3 пациента (2 мальчика, 1 девочка): средний возраст на момент диагностики – 4,0 года [3,5; 4,0] с вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.340G>A и с.571G>A (2 миссенс-мутации); с.571G>A и с.144_148dup (миссенс-мутация и дупликация); с.571G>A и с.1171del (миссенс-мутация и делеция).

Результаты: У всех пациентов поводом для молекулярно-генетической диагностики было снижение ЩФ. Средний уровень ЩФ во 2-й группе – 50 Ед/л [49; 69,5] был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в 1-й группе – 99 Ед/л [84; 107]. В 1-й группе у 3-х пациентов (с.205G>A, с.571G>A) не было клинических проявлений ГФФ, у 1 пациентки (с.455G>A) была задержка роста (диагностирован гипопитуитаризм), у 1 пациентки (с.1130C>T) – жалобы на боли в нижних конечностях (аналогичная мутация у отца, клинические проявления ГФФ отсутствуют, в анамнезе 1 перелом), у 1 пациента (с.331_332insCCGGCA) – повышенная подвижность зубов (аналогичная мутация у матери, клинические проявления ГФФ отсутствуют), у 1 пациента (с.1171del) – варусная установка голени по данным рентгенографии трубчатых костей (аналогичная мутация у отца, клинические проявления ГФФ отсутствуют).

Во 2-й группе – у всех пациентов отмечались жалобы, характерные для течения ГФФ (задержка роста, деформация скелета, нарушение походки, раннее выпадение зубов, типичные рентгенологические изменения и т.п.).

Выводы: У пациентов с компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ALPL* по сравнению с пациентами с гетерозиготными мутациями выявлялись более низкие значения ЩФ. Среди пациентов с гетерозиготными мутациями клинические проявления, которые могли бы быть связаны с ГФФ, наблюдались у пациентов с вариантами с.1130C>T, с.1171del (вероятно патогенный) и с.331_332insCCGGCA (данные о патогенности противоречивы). У пациентов с вариантами с.571G>A (ранее описан как патогенный), с.205G>A (противоречивые данные о патогенности), 455G>A (вероятно доброкачественный) клинические проявления ГФФ на момент диагностики отсутствовали.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-082>

АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Расулова Д.Г., Стребкова Н.А., Калинин А.Л., Азизян В.Н.

ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Введение: Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ). Данное состояние сопровождается развитием многообразных осложнений (сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторые другие), приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни.

Цель: описание клинического случая соматотропиномы у 6 летнего ребенка

Описание: Пациент С. поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на высокий рост и высокие темпы роста. Ребенок родился с массой тела – 3330 г (SDS: -0,55), длиной тела – 53 см (SDS: 1,24). Наследственный анамнез: родственники по мужской линии крупного телосложения с ростом до 190 см. Опережение в росте от сверстников отмечалось с 1-го года жизни. С основными жалобами обратились к эндокринологу, учитывая клинические признаки заподозрена акромегалия. Обследован стационарно по месту жительства (6 лет 8 мес.), диагностировано повышение СТГ (11,3 нг/мл) и ИПФР-1 (429 нг/мл). Проведен тест на подавление секреции СТГ с глюкозой, по данным которого не получено адекватного подавления соматотропного гормона - минимальный уровень СТГ составил 8,43 нг/мл. По данным МРТ головного мозга выявлены структурные изменения в нижних отделах правой доли аденогипофиза, вероятно – микроаденома.

На момент обследования в 6 лет 10 мес.: Рост: 145.9 см (SDS роста: +4.57); Вес: 40.8 кг (SDS ИМТ: +1.698). Телосложение пропорциональное. Костно-мышечная система: вальгусная установка стоп, крупные черты лица, кисти, размер ноги 37.

Результаты: в ходе обследования у мальчика подтверждена гиперсекреция гормона роста: в гормональном профиле отмечается высокие уровни ИПФР-1 – 660нг/мл (17-347) и СТГ – 13,4нг/мл (0.05-6.9). Данных за гиперсекрецию или дефицит других тропных гормонов гипофиза не было получено. По данным МРТ головного мозга - эндоселлярная аденома гипофиза размерами 11,2x7,1x6,8 мм. Диагностирована СТГ – продуцирующая аденома гипофиза. Проведено трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной кистозной аденомы гипофиза с применением эндоскопического ассистирования. Послеоперационный период протекал гладко, данных за наличие вторичного гипокортицизма, вторичного гипотиреоза, несахарного диабета не было получено. При повторной госпитализации через 3 мес., был выявлен высокий уровень ИПФР-1 (712,7 нг/мл). Проведен тест на подавление секреции СТГ с глюкозой, по данным которого не получено адекватного подавления соматотропного гормона. Максимальный уровень СТГ составил 9,09 нг/мл. По данным МРТ в гипофизе в правых отделах выявлена зона с кистозным компонентом. Проведено повторное трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза с применением эндоскопического ассистирования. Послеоперационный период протекал гладко. Данных за наличие тропных недостаточностей гипофиза, нарушения водно-электролитного обмена

в послеоперационном периоде не получено.

При контроле через 1 месяц – отмечается снижение уровня ИФР-1 до 147 нг/мл, базальный уровень СТГ – 1,86 нг/мл. Таким образом, можно говорить об эффективности повторного хирургического лечения.

Заключение: Высокие темпы роста и акромегалоидные черты должны служить поводом для более ранней диагностики гиперсекреции у детей. В настоящее время при соматотропиноме методом выбора является хирургическое лечение. В данном случае только после повторного хирургического вмешательства удалось достичь эффекта от терапии, при этом не было выявлено осложнений в виде гипопитуитаризма.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-083>

СИНДРОМ ДЕ-ГРУШИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.С. Романенко^{1,2}, О.Ю. Пермякова²

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

² ГАУЗ «ДГКБ №8», г. Челябинск

Введение. Синдром Де-Груши редкое генетическое заболевание. Около 1 из 50000 младенцев рождается с делецией 18q. Тип наследования – аутосомно-доминантный, при этом две трети случаев моносомии 18p являются результатом новой мутации.

Материалы и методы. Под нашим динамическим наблюдением находилась пациентка М. впервые обратившаяся в эндокринное отделение в возрасте 2г 7мес. Родители ребенка при первичном обращении предъявляла жалобы на низкий рост, задержку моторного развития с рождения, задержку речевого развития. При оценке физического развития была выявлена низкорослость: рост 77 см SDS роста: -3,97. Вес 9,5 кг. ИМТ = 16,3 кг\м² SDS ИМТ: -0,57. Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило делецию короткого плеча 18 хромосомы (синдром Де Груши). У девочки имели место фенотипические особенности, характерные для данного синдрома: непропорциональное телосложение за счет укорочения верхнего сегмента тела, широкий выступающий лоб, короткая шея с шейной складкой, оттопыренные низко посаженные уши, плоско-вальгусная установка правой стопы. Костный возраст на момент обращения соответствовал 1,5 годам. Так как в состав синдрома Де Груш может входить гипопитуитаризм и связанный с ним дефицит гормона роста, было проведено обследование для исключения недостаточности гормонов гипофиза. Т4св. - 13.94 пмоль\л (11,10-18,10), ТТГ - 4,23 мкМЕ\мл (0,35-5,50), электролиты в пределах нормы. ИФР-1 был ближе к нижней границе нормы - 40,4 нг/мл (11-206). В связи с особенностью клинической картины у ребенка и наличием генетического синдрома, для которого характерен СТГ-дефицит, была проведена телемедицинская консультация, в ходе которой ребенок был приглашен на госпитализацию в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью проведения диагностики СТГ-дефицита и решения вопроса о проведении гормональной заместительной терапии. При поступлении в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России девочке М. было 2г 9 мес. Рост 77 см SDS роста: -3,97. По результатам лабораторного обследования была выявлена гипоинсулинемическая гипогликемия (глюкоза венозной крови 2,03 ммоль/л, инсулин < 0,2мкЕ/мл, С-пептид < 0,162 нг/мл), на фоне которой был низкий уровень соматотропного гормона (СТГ) – 2,37 нг/мл. Проведенное обследование подтвердило наличие изолированного СТГ-дефицита, характерного для синдрома Де Груши. Девочке М. была инициирована терапия гормоном роста в дозе 0,033мг/кг/сут, ежедневно, подкожно в вечернее время. В возрасте 3г 4 мес была повторная госпитализация в эндокринное отделения для оценки эффективности терапии и при необходимости коррекции терапии. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: рост 85 см, SDS роста -2,86. Таким образом, за 8 месяцев терапии девочка выросла на 7 см, SDS роста увеличился на 0.59.

Результаты. Синдром Де Груши редкое генетическое заболевание. В результате нашего клинического наблюдения получен положительный ростостимулирующий эффект терапии Соматотропином при низкорослости, связанной с СТГ-дефицитом у ребенка с синдромом Де Груши.

Заключение. В данном клиническом случае изолированного СТГ-дефицита при синдроме Де Груши наблюдается высокая эффективность терапии гормоном роста, что улучшает ростовой прогноз и качество жизни ребенка в будущем.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-084>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

Е.В. Савельева^{1,2}, Е.А. Барханскова²,

¹ ФГБОУ ВО ОргМУ Минздрава России, г. Оренбург

² ГАУЗ «ОДКБ», г. Оренбург

Введение. Синдром фон Хиппеля—Линдау является наследственным опухолевым синдромом, предполагающим развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластома ЦНС, сетчатки глаза, опухоль внутреннего уха, карцинома и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринная опухоль и кисты поджелудочной железы, цистаденома придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин). Частота встречаемости заболевания – 1: 36 000 человек.

Ключевые слова: Синдром фон Хиппеля-Линдау, дети.

Материалы и методы. Анализ результатов обследования.

Результаты. Пациент, 7 лет поступил в ГАУЗ «ОДКБ» с жалобами на повышение АД до 160/120 мм рт. ст, потливость, асимметрию левой половины лица, слабость. Наследственность отягощена - у отца и двоюродного брата - подтвержденная феохромоцитома, гемангиомы сетчатки, проводилось оперативное лечение, выставлен диагноз: Болезнь фон Хиппеля-Линдау? у деда злокачественное новообразование. Объективно: АД 150/100 мм рт. ст, кожные покровы повышенной влажности, «мраморный» красный рисунок, выраженная тахикардия (чсс 163 в мин). Проведено обследование: повышение хромогранина А (> 900 мкг/л), повышение ДГЭА-С (178.7 мкг/дл), повышение уровня норметанефринов в суточной моче -4104.00 мкг/сут, по данным УЗИ - в области левого надпочечника определяется гипозоогенное однородное образование 38x31 мм с кровотоком внутри и по периферии, проведено полное секвенирование гена VHL от 03.12.2023- выявлен вероятно патогенный гетерозиготный вариант с.188T>G p/(Leu63Arg) в гене VHL выставлен диагноз: Синдром фон Хиппеля-Линдау (гетерозиготный вариант с.188T>G p/(Leu63Arg) в гене VHL):феохромоцитома левого надпочечника.Обследован в ФГБУ НМИЦ эндокринологии. Выполнено хирургическое лечение в объеме адреналэктомия слева в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ. По данным гистологического заключения: феохромоцитома.

Заключение. С учетом выполненной радикальной операции в настоящее время специальное противоопухолевая терапия не показана. На долгосрочный прогноз и смертность влияет наличие гемангиобластом сетчатки, ЦНС, карциномы почки. Своевременное обследование и выявление патологии, ассоциированной с VHL-синдромом, является залогом успешного лечения и увеличения продолжительности жизни пациента.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-085>

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ СОГЛАСИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ВРАЧА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Е.С. Садовников, М.Ф. Логачев

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Российская детская клиническая больница филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Важным условием поддержания состояния клинической и лабораторной компенсации при врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН) является осознанное сотрудничество между пациентом и/или его родителями и врачом, а главное, четкое понимание того, что назначения врача требуют их неукоснительного выполнения. Проблема правильной оценки степени согласия, а также интерпретации данной оценки и ее роли в компенсации болезни остается актуальной проблемой.

Ключевые слова. дети и подростки; врожденная гиперплазия надпочечников; степень согласия; приверженность лечению.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и опрос пациентов с помощью специального составленного опросника в возрасте от 1 года до 17 лет (57 девочек и 23 мальчика) с классическими формами ВГН, прошедших стационарное обследование и лечение в эндокринологическом отделении Российской детской клинической больницы с 2005 по 2023 год. Для оценки степени компенсации болезни использовался показатель уровня 17-ОН-прогестерона в крови. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «STATISTICA 10.0».

Результаты. Общее количество наблюдений составило 80 пациентов, из них 28,75 % составили мальчики и 71,25 % – девочки. При сравнительной оценке степени согласия среди девочек и мальчиков было выявлено, что девочки имеют более высокий показатель степени согласия. Среди всех опрошенных пациентов на утверждение «Я абсолютно согласен(а) со всеми назначениями врача» - 87,5 % ответили да, что означает высокий уровень доверия к врачу со стороны пациента. Средний показатель 17-ОНП среди всех опрошенных пациентов составил 11,4 нмоль/л (при норме до 15 нмоль/л). При этом максимальным значением было 381,5 нмоль/л, минимальным – 0,54 нмоль/л. Пациенты с высоким уровнем степени согласия в среднем имеют примерно на 6,5 нмоль/л лучше показатель 17-ОНП, чем пациенты со средним и низким показателями согласия. Во всех возрастных группах Me показателей 17-ОНП находятся в пределах референтных значений. Самая высокая степень компенсации наблюдалась среди подростков (84,8 %) и детей дошкольного возраста (69,2 %). Различия при сравнении зависимости возраста и показателя 17-ОНП от уровня согласия были существенные (р при расчете хи-квадрата Пирсона < 0,05). Пациенты с высоким уровнем согласия имеют больший процент нормальных показателей 17-ОНП (64,3 %), по сравнению с пациентами, которые имеют средний уровень этого показателя (47,8 %).

Заключение. Дети с ВГН в независимости от возраста и пола демонстрируют довольно высокий уровень согласия, что позволяет говорить о том, что пациенты и/или родители с данным диагнозом стремятся вступать в доверительные отношения с врачом, опираться на его мнение. Было выявлено, что имеется зависимость между степенью согласия и показателем компенсации ВГН (17-ОНП). Наличие низкого и среднего уровня согласия во всех возрастных категориях позволяет говорить о том, что взаимодействие «врач-пациент» все-равно остается проблемой и одной из причин плохой компенсации болезни.

Контактное лицо: Садовникова Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Телефон +7(968)706-58-28

Email: titova_2704@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-086>

ПРОБЛЕМЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Е.С. Садовникова, Н.В. Полякова, Е.М. Шарибжанова, Е.В. Кувалдина, М.Е. Карманов, М.Ф. Логачев, И.Г. Сичинава

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Российская детская клиническая больница филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) – это гетерогенная группа наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе гормонов в коре надпочечников с последующей их внутриутробной гиперплазией. Самым важным показателем оценки компенсации данного заболевания на сегодняшнее время считается показатель гормона 17-ОН-прогестерона (17-ОНП). Этот показатель не всегда является объективным и не позволяет достичь оптимальной компенсации. Важной проблемой остается оптимизация схем назначения заместительной терапии глюкокортикоидами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 40 пациентов в возрасте от 2 лет 2 месяцев до 17 лет 10 месяцев (25 девочек и 15 мальчиков) с ВГН, обусловленной 21-гидроксилазной недостаточностью, проходившие стационарное обследование и лечение в эндокринологическом отделении Российской детской клинической больницы с 2005 по 2022 год. Для определения степени компенсации пациентов использовались следующие иммуноферментные методы определения гормонального профиля и спектра стероидов. Для обработки данных использовалась статистическая программа «STATISTICA 10.0».

Результаты. Средний возраст установления диагноза у детей составлял 1,5 месяца. Самый поздний возраст установления диагноза – 4 года. У 63% детей диагноз был установлен с первых дней жизни, у 33% – с 1 месяца, и только у 4% диагноз был выставлен после 1,5 месяцев жизни. Стаж заболевания на момент последней госпитализации варьировал от 2,2 лет до 17,1 года. Пациенты находились на 2 вариантах схемы приема глюкокортикоидной терапии: двукратной и трехкратной. Количество пациентов на трехкратной схеме терапии составило 13 человек, на двукратной – 27. Самая сильная корреляция показателя 17-ОНП и дозы препарата на 1 м² была отмечена при использовании трехкратной схемы приема гидрокортизона: 0,57. В отличие от пациентов, находящихся на двукратной схеме приема: 0,34. Было выявлено, что 18 пациентов компенсированы по данным критериям, из них на трехкратной схеме находились 7 человек, на двукратной – 11. Было установлено, что средним значением показателя 17-ОНП среди компенсированных пациентов, находящихся на двукратной схеме приема терапии было 12 нмоль/л (при норме до 15 нмоль/л), в то же время у детей, находящихся на трехкратной схеме, данное значение составило 8 нмоль/л.

Заключение. Для пациентов с ВГН очень важно, чтобы диагноз был установлен как можно раньше. Это необходимо для того, чтобы ребенок до момента закрытия зон роста достиг максимально приближенного к целевому значению показателя роста. По результатам работы выявлено, что более физиологичной была трехкратная схема приема. Было выяснено, что в нашей выборке на такой схеме находилось меньшее количество пациентов, что и было одной из причин недостаточной оптимальной компенсации. В то же время было установлено, что среднее значение показателя 17-ОНП среди компенсированных пациентов все же меньше у тех, кто находился на трехкратном физиологичном приеме терапии. Для окончательного вывода требуется дальнейшее наблюдение и большее количество пациентов.

Контактное лицо: Садовникова Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Телефон +7(968)706-58-28

Email: titova_2704@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-087>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. DIDMOAD-СИНДРОМ. РЕДКАЯ ФОРМА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Самадова У. С., ¹Султанова Ш.Т., ¹Низомова С., ¹Фроянченко Г. А. ²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

²Кафедра Гистологии и медицинской биологии Ташкентского Государственного стоматологического Института, г. Ташкент

DIDMOAD-синдром - редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом.

В возрасте 14 лет 6 мес поступила девочка, с сахарным диабетом тип 1. Стаж заболевания 6 лет 2 мес. Суточная доза инсулинотерапии Лантус (Гларгин) + Апидра (Глулизин) 58 ЕД. Десмопрессин 2 капли 2 раза в день.

Из анамнеза: от родственного брака, I беременности. Наблюдается у нефролога по поводу гидронефроза.

Объективно: Общее состояние – средней степени тяжести. Рост 145 см, SDS роста(- 2,6), Вес 57 кг. ИМТ- 27,1. Телосложение правильное. Кожные покровы бледные. АД 100/80 мм рт ст. Вторичные половы признаки выражены. Половое развитие по женскому типу АхЗРхЗ Ма 2 Menses с 13 лет 1 мес, регулярно.

Лабораторные показатели: общий анализ крови венозная: Гемоглобин - 133 г/л, Гематокрит - 38,0 %, Эритроциты - 4,7 10¹²/л, Средний объем эритроцитов - 79,7 ф/л, Среднее содержание гемоглобина в эритроците- 27,8, Средняя концентрация гемоглобина в эритроците - 350 г/л, Анизоцитоз эритроцитов- 13,4 %, Тромбоциты - 255 10⁹/л, Средний объем

тромбоцитов-7,7 ф/л, Анизоцитоз тромбоцитов - 15,4, Тромбокрит -0,196 %, Лейкоциты WBC - 6,9 10⁹/л, Палочкоядерные нейтрофилы-1 %, Сегментоядерные - 53 %, Эозинофилы -2 %, Моноциты - 7 %, Лимфоциты - 37 %, Скорость оседания эритроцитов - 7 Мм/ч. Гликемия варьируется от 5.2 до 12.3 ммоль/л.

Нб А1 с - 10,3%. Липидный спектр развернутый: Общий холестерин - 6,0 ммоль/л, Триглицериды - 2,26 ммоль/л, ХС ЛПВП - 1,55 ммоль/л, ХС ЛПНП - 3,22 ммоль/л, ХСЛПОНП - 1,23 единицы, Аполипопротеин А1 - 1,37 г/л, Аполипопротеин В - 1,38 г/л.

Биохимический анализ: Кальций - 2,58 ммоль/л, Мочевина - 6,0 ммоль/л, Билирубин общий - 10,3 мкмоль/л, АЛТ - 12 U/L, АСТ - 11 U/L, Креатинин - 58 мкмоль/л.

Витамин Д - 9,51 ng/ml, ТТГ - 1,50 мМЕ/мл.

общий анализ мочи: Количество - 50,0 мл, Цвет - св.жёлт, Реакция - кис, Прозрачность - проз, Относительная плотность - 1015, Белок - следы г/л, Эпителий плоский - 2-4, Лейкоциты - 20-25, Слизь - абс, Соли - трипель фосфаты++, элементы спермы и простатического секрета - абс, бактерии - сплошь.

Проба Зимницкого. удельный вес - 1010-1012, Количество - 3600 мл,

Глюкоза в моче - абс %. Офтальмолог выявил частичную атрофию зрительного нерва, ЛОР — тугоухость.

Пациентке диагностирован редкий DIDMOAD-синдром, включающий сахарный и несахарный диабет, оптическую атрофию, тугоухость и гидронефроз (МКБ 10: E-13.7). Важно оказывать семейную поддержку и обучать детей навыкам самостоятельного ухода, а также провести хирургическую и медикаментозную коррекцию для предотвращения осложнений.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-088>

ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО –ТЕРНЕРА

Саприна Т.В., Першина Д.Е.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Актуальность. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) - это хромосомная аномалия, которая вызывается полной или частичной потерей одной из X-хромосом у фенотипической женщины. Частота развития 1 на 2500 новорожденных. Фенотипический спектр СШТ широк, но некоторые признаки являются классическими, в частности низкий рост, дисгенезия яичников, бесплодие и пороки развития сердечно-сосудистой системы. Примечательно, что у некоторых девочек наблюдается спонтанное половое развитие и даже фертильность. Данные о распространенности и структуре полового развития при синдроме ШТ находятся в стадии накопления и анализа.

Цель исследования. Изучить возможные варианты пубертатного развития у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера по данным публикаций в международных базах цитирования.

Материалы и методы. Были проанализированы данные научных исследований за последние 5 лет (2018г. - начало 2024г.) из базы РИНЦ и PubMed.

Результаты.

СШТ в 50% случаев ассоциирован с кариотипом 45,ХО, остальные случаи - это мозаики (45,ХО/46,ХХ), наличие изохромосомы X (или кольцевой X-хромосомы, или трисомия 47,ХХХ), а также варианты с наличием Y хромосомы. Девочки с СШТ и кариотипом 45,ХО как правило не имеют спонтанного пубертатного развития, в то время как девочки - мозаики в 30% случаев имеют спонтанный пубертат, в 4% менархе и регулярную менструальную функцию и до 1% фертильны. У девочек, имеющих уровень ФСГ в 12-летнем возрасте не более 10 мЕд/мл, в большинстве случаев имеет место спонтанный пубертат, менархе и менструации. Таким образом, уровень ФСГ может рассматриваться как прогностический фактор спонтанного пубертата.

Чистые формы СШТ (45,ХО) как правило не имеют спонтанного пубертатного развития, наихудший прогноз в отношении фертильности. Однако недавно проведенный анализ базы данных «The US National Institute of Health» продемонстрировал, что даже при таком варианте регистрировались единичные случаи спонтанной беременности.

В целом, спонтанно развивается беременность у 2-7% женщин с СШТ. Однако, уровень невынашивания беременности крайне высок- до 31%.

Выводы. Накопленные знания проведенных мировых исследований свидетельствуют об отсутствии однозначного мнения об этиопатогенезе полового развития у девочек с СШТ. Данные проблемы подчеркивают актуальность изучения возможных вариантов пубертатного развития у девочек с СШТ, исследовании этиологических и патогенетических механизмов пубертата и фертильности у данной когорты пациенток.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-089>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕТЕРОГЕННОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА HNF4A-MODY В ОДНОЙ СЕМЬЕ

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

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», г. Москва

Введение. Сахарный диабет (СД) HNF4A-MODY (MODY1) обусловлен гетерозиготными вариантами нуклеотидных последовательностей гена ядерного фактора гепатоцитов 4α. Ген HNF4A регулирует глюкозо-стимулированную секрецию инсулина, процессы глюконеогенеза и биосинтеза липопротеидов. При рождении у пациентов с дефектом HNF4A может наблюдаться макросомия, гипогликемия. СД развивается в подростковом или молодом возрасте, характеризуется прогрессирующим течением, пациенты имеют высокий риск раннего развития макро- и микроангиопатий, нарушений липидного обмена. Компенсации углеводного обмена возможно достичь на фоне диеты, по мере прогрессирования заболевания возможно назначение препаратов сульфонилмочевины, на поздних этапах – инсулина.

Описание клинического случая.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратились два sibsa с жалобами на периодическое повышение глюкозы крови. Наследственный анамнез отягощен, у матери СД с 35 лет, находится на терапии Эмпаглифлозином. У деда по материнской линии СД.

Старший брат, 15 лет. При рождении масса тела 4200 г (SDS: +1,38), длина тела 56 см (SDS: +2,86), в неонатальном периоде эпизодов гипогликемий не зафиксировано. В 13 лет при плановом обследовании диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, рекомендована диета, при нарушении которой отмечается гипергликемия до 17 ммоль/л. При обследовании в 15 лет: рост 157,5 см (SDS роста: -1,43), масса тела 48 кг (SDS ИМТ: -0,03). На фоне диеты гликемии натощак - 3,7-4,5 ммоль/л, постпрандиально - до 8,8 ммоль/л, при нарушении диеты - до 11,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,3%. С-пептид – 1,3 нг/мл, инсулин – 6,57 мкЕ/мл (2,6-24,9). Отмечалось снижение общего холестерина (2,99 ммоль/л (3,3-5,2)). Специфические островковые антитела (АТ) отрицательные. Рекомендована диета. Хронические осложнения СД не диагностированы. Сопутствующей патологии нет.

Учитывая наличие СД в трех поколениях, отсутствие АТ, проведена МГИ, выявлена MODY-HNF4A (в гене HNF4A выявлен гетерозиготный вариант с.630 644del (p.Glu210 Asp214del). Аналогичный вариант выявлен у матери и у брата.

Младший брат, 13 лет. При рождении масса тела 4200 г (SDS: +2,53), длина тела 56 см (SDS: +1,63), в неонатальном периоде эпизодов гипогликемий не зафиксировано. При осмотре рост 158,5 см (SDS роста: -0,01), масса тела 45 кг (SDS ИМТ: -0,26). Ранее не обследован, при периодическом измерении уровня гликемии глюкометром отмечалась нормогликемия. Учитывая выявленные генетические изменения в гене HNF4A, проведено исследование углеводного обмена: HbA1c 7,6%, постпрандиальная гипергликемия до 12 ммоль/л. Секреция инсулина (4,47 мкЕ/мл (2,6-24,9)) и С-пептида (1,3 нг/мл (1,1-4,4)) сохранены. Уровень общего холестерина снижен (3,1 ммоль/л (3,3-5,2)). Хронические осложнения СД не диагностированы. Сопутствующей патологии нет. Учитывая декомпенсацию углеводного обмена, инициирована терапия глимепиридом в дозе 1 мг, на фоне которой гликемия от 4,8 до 8,2 ммоль/л.

Заключение. HNF1A-MODY – редкий подтип MODY у детей, так как нарушения углеводного обмена при гетерозиготных вариантах в гене HNF4A, как правило, диагностируются в молодом возрасте (в среднем 20-25 лет).

В данной семье отмечается гетерогенность течения сахарного диабета: наблюдается снижение возраста дебюта нарушений углеводного обмена у детей по сравнению с матерью, а также отмечается различная потребность в терапии у братьев - у старшего брата достичь компенсации углеводного обмена возможно при соблюдении диеты, у младшего брата потребовалось назначение сахароснижающих препаратов (глимепирид). Данный клинический пример демонстрирует важность проведения генетической диагностики MODY у родственников 1 ст. родства для ранней, доклинической диагностики у лиц с не диагностированными нарушениями углеводного обмена, а также верификации причины заболевания у членов семьи с уже имеющимся диабетом.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКР №123021000040-9 «Модель персонализированного прогнозирования риска сахарного диабета у детей на основе молекулярно-генетических маркеров в этнических группах Российской Федерации и при семейных случаях заболевания».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-090>

СОЧЕТАНИЕ НЕКЛАССИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА С СИНДРОМОМ БАРДЕ-БИДЛЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.А. Стульникова, Н.Ю. Филина, М.Г. Петрова

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов

Введение: В детском возрасте одним из самых распространенных эндокринных заболеваний является сахарный диабет (СД). Однако в детском и подростковом возрасте СД не ограничивается 1 типом, все чаще удается идентифицировать СД 2 типа, а также неиммунные формы, включая различные варианты генетических синдромов.

Цель: выявить клиничко-лабораторные особенности течения СД у пациента с с.Барде-Бидля

Материалы и методы: Проведено клиничко-лабораторное обследование пациента в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с СД, а также молекулярно-генетическое обследование (МОЛ) на панели

«Сахарный диабет – гиперинсулинизм».

Результаты: Мальчик 16 лет поступил в клинику детской эндокринологии с жалобами на жажду, полиурию, повышенную утомляемость, гипергликемию. Известно, что впервые, в возрасте 15 лет определялась гипергликемия до 10 ммоль/л, HbA1c 6,1%. На фоне диеты – нормогликемия. Периодически подъемы АД до 130/80 мм.рт.ст., терапию не получал. Через 6 месяцев появились вышеуказанные жалобы, гликемия 13–18 ммоль/л, глюкозурия. При объективном осмотре избыточная масса тела (ИМТ= 26.2 кг/м². SDS ИМТ= 2.0), гинекомастия, на коже рук явления фолликулита, на лице и спине угревая сыпь, искривление позвоночника, X-образная деформация ног, плоскостопие, множественные стигмы дизэмбриогенеза: брахидактилия, гипоплазия нижней челюсти, деформация ушных раковин, гипертелоризм сосков, миопия, выворот нижней правой слезной точки. Наследственность отягощена: по линии отца СД, избыточный вес, артериальная гипертензия, у деда – глаукома. Вариабельность гликемии 9–15 ммоль/л, HbA1c 10,87%. Периодически глюкозурия, инсулин 14,6 мМЕ/мл, отрицательный титр маркерных аутоантител. Назначена терапия инсулином ультракороткого действия – 30 ЕД в сутки, комбинированным инсулином 20 ЕД в сутки, с последующим снижением дозы и отменой болюсного инсулина, с включением в терапию Метформина. Сочетание неклассического течения СД с ожирением, стигмами дисэмбриогенеза, и отсутствие антител, явилось показанием для проведения МОЛ, выявлено 2 мутации: в гене BBS7 описанный при с.Барде–Бидля 7 и в гене SACSNA1D, ассоциированный с развитием синдрома дисфункции синоатриального узла, глухоты, гиперальдостеронизма. На фоне диетотерапии и физиотерапии похудел на 10 кг, HbA1c в пределах нормальных значений, однако продолжается терапия СД и прицельное наблюдение пациента для ранней диагностики возможных проявлений мутаций.

Заключение: Клинические проявления синдрома могут манифестировать и прогрессировать с возрастом ребенка, что требует прицельного наблюдения этих жизнеугрожающих состояний. Отсутствие множества клинических компонентов синдрома Барде-Бидля и мутации в гене SACSNA1D у наблюдаемого ребенка указывает на высокую значимость генетической верификации редких синдромов.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-091>

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ: ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

К.В. Субоч, С.В. Голубева

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Синдром Прадера-Вилли (СПВ) – генетически и клинически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся мультисистемными проявлениями. При рождении и в неонатальном периоде у пациентов превалирует неврологическая симптоматика: выраженная мышечная гипотония, нарушение вскармливания на фоне сниженного сосательного и глотательного рефлекса. На первом году жизни основной жалобой является задержка моторного и речевого развития. После 1-2 лет на первый план выходят повышение аппетита и активный набор веса, приводящие к тяжелой степени ожирения. В дальнейшем может наблюдаться задержка роста на фоне дефицита соматотропина, задержка психо-речевого развития, интеллектуальные и поведенческие нарушения, задержка полового созревания, скелетные деформации, некоторые фенотипические особенности. Частота заболевания составляет по разным данным 1 на 10.000-30.000 новорожденных. Развитие СПВ обусловлено нарушением экспрессии генов, расположенных в локусе 15q11-q13 отцовской хромосомы. К этому может приводить несколько механизмов: 60-70% случаев – делеция региона 15q11.2-q13 отцовской хромосомы, 20-30% случаев – однородительская дисомия материнской хромосомы, около 2% – дефекты центра импринтинга. Следовательно, методы, направленные на поиск делеции региона 15q11-q13, позволяют подтвердить СПВ в большей части случаев, однако отсутствие делеции не исключает заболевание. Универсальным методом подтверждения СПВ для всех механизмов является исследование метилирования региона 15q11-q13.

Ключевые слова: синдром Прадера-Вилли, нарушение метилирования, делеция 15q11-q13, однородительская дисомия.

Материалы и методы. Представлено 2 пробанда с СПВ.

Результаты. Пробанд 1 – доношенный мальчик. В раннем возрасте наблюдался неврологом с диагнозом: «Задержка моторного развития с мышечной гипотонией». Проведено комплексное генетическое обследование (диагностика обменных нарушений, спинальной мышечной атрофии, исследование кариотипа), которое не выявило причин заболевания. При повторном осмотре генетиком в возрасте 3 лет основной жалобой был избыточный вес на фоне повышенного аппетита, задержка речевого развития. Был проведен поиск делеции региона 15q11.2-13 методом FISH-диагностики. Делеции не выявлено. Вторым этапом проведен анализ метилирования региона 15q11. Выявлено нарушение метилирования, что подтвердило диагноз СПВ. В последующем установлена однородительская дисомия материнского происхождения.

Пробанд 2 – доношенная девочка. С рождения отмечался низкий мышечный тонус, сниженный сосательный рефлекс, задержка моторных навыков, в связи с чем выставлен диагноз: «Врожденное нервно-мышечное заболевание с вялым тетрапарезом». После 2 лет повысился аппетит, начался активный набор веса, наблюдалась задержка речевого развития. Впервые осмотрена генетиком в 4 года. По данным исследования выявлена делеция региона 15q11 с изменением метилирования, характерным для СПВ.

Заключение. Поздняя диагностика СПВ может быть связана с отсроченным формированием узнаваемого фенотипа, который проявляется к 3-4 годам. Также, она может быть обусловлена превалированием неврологической симптоматики в раннем возрасте, в связи с чем пациенты с СПВ могут длительное время наблюдаться с другими диагнозами и поздно попадают в поле зрения генетиков. Отсроченная диагностика СПВ может быть обусловлена неправильным выбором метода диагностики. Методом выбора является исследование метилирования региона 15q11, так как данный вид диагностики

специфичен для любого механизма развития СПВ.

Контактное лицо: Субоч Ксения Валерьевна, клинический ординатор лаборатории медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

Телефон: +375(29)312-30-23

E-mail: xeniaminsk@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-092>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Сулейманова Ф.Н., Султанова Ш.Т., Норпулатова И.

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

Обратился мальчик М. (10 мес) с жалобами (со слов родителей): -увеличение половых органов, оволосение лобка, укоренный темп роста, агрессивность в поведении, плаксивость.

Из анамнеза: Ребенок от неродственного брака, III беременности ВПР- 3790 Рост при рождении – 55 см беременность на фоне токсикоза. Со слов матери, вышеуказанные симптомы отмечают с 6 месячного возраста.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Правильного телосложения. Кожные покровы чистые, бледные. Рост- 96см SDS роста +10.4 Вес- 13.5 кг Ах1 Рb 2 оба яичка в мошонке V test 4 ml GII.

Лабораторные показатели: ЛГ-10,8 ↑ (0.04-3.6) МЕ/л, ФСГ-7,65↑(0.3-4,6)ме/л, Т об-17.4↑(0.07-1.04)нмоль/л, Пролактин – 20.1 (21.2-362,5) мкМЕ/мл, 17-(ОП)-2.0 (0.1-2.7)нмоль/л, ДГЭА-С 12.0 (0.47-19.4)мкг/дл

Рентгенограмма кисти рук: Костный возраст 24 мес.

Зона роста: открыты

Узи яичек: без признаков патологии.

КТ признаков патологических образований органов брюшной полости: не выявлено

Диагностированное объемное образование в ретрохиазмальной области подтверждено результатами МРТ головного мозга и гипофиза. В проекции ретрохиазмальной цистерны определяется неправильной округлой формы образование, солидной структуры размерами 9x14x10мм. С четкими ровными контурами. Турецкое седло не увеличено, не деформировано, гипофиз – симметричный, с прямым верхним контуром, общий размер гипофиза переднезадний 7мм, поперечный 10мм, вертикальный 3мм. Осмотрен узкими специалистами, невропатологом, офтальмологом, нейроэндокринологом, нейрохирургом. Заключение: Преждевременного полового развития, истинная форма Объемное образование в ретро хиазмальной области.

Назначено лечение в виде Диферелина 3.75 мг- по 1/2 каждые 28 дней в течение 6 месяцев.

После 3 месяцев лечения отмечается положительная динамика снижения уровней гормонов ЛГ, ФСГ, тестостерона и пролактина. снижение ЛГ в 8 раз– до 1.34 МЕ/л, ФСГ в 10 раз до 0.75 МЕ/л, Тестостерон 0.09 нмоль/л, ПРЛ – в 2 раза 11.7 мкМЕ/мл.

У пациента М. выявлен редкий случай преждевременного полового развития, сопровождающийся объемным образованием в ретрохиазмальной области. Для коррекции состояния пациента и предотвращения осложнений необходимо проведение дальнейшего наблюдения и регулярная оценка эффективности лечения.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-093>

ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА РОДЖЕРСА ПРИ АНАЛИЗЕ СЛУЧАЕВ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Султанова Ш. Т.¹, Фроянченко Г. А.², Бахриева Н.Н.³

¹Республиканский Специализированный Научно практический Медицинский Центр Эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

²Кафедра Гистологии и медицинской биологии Ташкентского Государственного стоматологического Института, г. Ташкент Самаркандский филиал Республиканского Специализированного Научно практического Медицинского Центра Эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

Введение: синдром Роджерса МКБ 10: E-13.7 или тиамин-зависимая мегалобластная анемия с сахарным диабетом и нейросенсорной тугоухостью (TRMA)-редкое орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Синдром Роджерса был зарегистрирован менее чем в 80 случаях во всем мире, его распространенность оценивается менее 1 случая на 1000 000.

Этиология TRMA связывается с гетерогенными мутациями белка-переносчика тиамин SLC19A2 на хромосоме 1q23.3, которые приводят к нарушению поступления тиамин в клетки развитию, в частности, мегалобластной анемии, чувствитель-

ной к тиамину (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/49827?name=TRMA&mode=name>). Лечение симптоматическое, включает ежедневный прием тиамина в высокой дозировке (витамин B1; 25–75 мг в день), мониторинг гликемии с наблюдением эндокринолога, кардиолога, отоларинголога и офтальмолога. Регулярное наблюдение и лечение позволяют достичь удовлетворительных результатов. и качества жизни пациентов.

Данные и результаты: мы уже описывали клинический случай синдрома Роджерса у девочки в возрасте 15 лет 3 мес, наблюдающейся до этого в течении 11 лет по поводу сахарного диабета 1 типа, с 5 лет- у гематолога с диагнозом «вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия 2 степени, тромбоцитопения», у которой также с 7 лет диагностированы задержка психоречевого развития, двухсторонняя сенсорно-невральная тугоухость и кардиомиопатия. У пациентки при жалобах на лабильное течение диабета, после назначения тиамина 100 мг 1 раз в сутки, через 2 мес отмечилось эффективное снижение гликемии и HbA1c до целевых уровней; снижение потребности инсулинотерапии в 1.6 раз. Таким образом, значительным улучшением общего состояния и качества жизни девочки, была продемонстрирована эффективность патогенетической терапии тиамином при синдроме Роджерса. Поскольку пациентка родилась в семье с родственным браком из г. Самарканда, было проведено клинико-генетическое обследование близких родственников семьи, при котором диагностирован синдром Роджерса у двоюродной сестры пробанда.

Проведенное клинико-генетическое обследование родственников семьи девочки из Самарканда с синдромом Роджерса выявило эту же патологию у двоюродной сестры пробанда. Кроме того, у еще одной девочки в той же семье, после назначения тиамина при выявлении анемии, уровень гемоглобина нормализовался, что может рассматриваться как профилактическая мера для предотвращения развития диабета.

Анализ симптомов, характерных для синдрома Роджерса, проведенный среди детей, состоящих на учете по поводу диабета, выявил еще 4 случая данного синдрома в Самаркандском, Навоийском, Сурхандарьинском и Сырдарьинском регионах. Все эти случаи были отмечены в семьях с близкородственными браками, но они не были связаны между собой. Хотя молекулярно-генетические исследования для верификации мутаций не проводились, эффективность назначения тиамина, подтвержденная клинико-лабораторными данными, позволяет убедиться в адекватной диагностике синдрома Роджерса. Это исследование демонстрирует эффективность целенаправленного выявления случаев синдрома Роджерса при диабете у детей, позволяет верифицировать диагноз и проводить доклиническую диагностику у родственников больных.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-094>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРИПТОРХИЗМА

.....
Султанова Ш.Т.¹, Журабоев К¹, Фроянченко Г. А.²

¹Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Эндокринологии им. академика Ё.Х.Туракулова, г. Ташкент

²Кафедра Гистологии и медицинской биологии Ташкентского Государственного стоматологического Института, г. Ташкент

Актуальность методов молекулярно-генетического и цитогенетического анализа при исследовании крипторхизма обусловлена необходимостью точной диагностики и определения генетических особенностей этого состояния. Эти методы позволяют идентифицировать делеции в локусах AZF и другие хромосомные аномалии, что важно для понимания механизмов развития крипторхизма и выбора оптимального лечения. В контексте постоянного совершенствования методов диагностики и лечения, эти исследования приобретают особую значимость, помогая улучшить качество медицинской помощи пациентам с крипторхизмом.

Материалы и методы. Обследовано 488 пациентов с крипторхизмом в возрасте от 1-18 лет. У 30 из них, с осложненными формами крипторхизма, молекулярно-генетический анализ для выявления делеций в локусах AZF проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для этого использовался коммерческий набор от ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия), и анализ осуществлялся по наличию определенных STS-маркеров: AZFa (sY86, sY84, sY615), AZFb (sY127, sY134, sY142), AZFc (sY242, sY254, sY255, sY1197, sY1206, sY1125, sY1291). Кроме того, цитогенетический анализ кариотипа был проведен у 94 пациентов.

Результаты. Проведен анализ частоты наследственной патологии среди пациентов с крипторхизмом. Из общей когорты детей с крипторхизмом (n=488) у 45 (9,2%) была установлена наследственная патология, выявлены как моногенные синдромы, так и аномалии кариотипа. Установленные моногенные заболевания и синдромы представлены следующими нозологиями: Синдром Барде-Бидля (3-6,7%), Нунан (3 - 6,7%), Рассела-Сильвера (2- 4,4%), Рейфенштейна (3-6,7%), Прадера-Вилли (4-8,9%), Блума (1-2,2%), Секкеля (3 - 6,7%), Каллмана (3 - 6,7%), Мартина-Белла (3 - 6,7%), Робинова (1-2,2%), синдром дизгенезиигонад (2- 4,4%), синдром неполной маскулинизации (1-2,2%). Выявленные хромосомных аномалии: -синдром Клайнфельтера – 5 случаев (11,4%); синдрома Дауна – 4 пациента (9,1%); синдром Мартина-Белла 3 наблюдения - (6,8%); маркерная Y-хромосома у 2-х больных (4,5%). Исследование показало, что 11 пациентов (36.6%) имели делеции в генах AZF Y-хромосомы. Аномалии Y-хромосомы были тщательно изучены как цитогенетическими, так и молекулярно-генетическими методами. При анализе кариотипа были обнаружены следующие результаты: У одного пациента с Y-маркером была установлена терминальная делеция Y(кариотип 45,X/46X,del(Y)(qter)). У другого пациента обнаружен вариант полиморфизма Y-хромосомы (кариотип 46, XYqh+), при этом также были обнаружены делеции в области AZF (del(AZFa+b+c)). У одного из пациентов с синдромом Клайнфельтера был выявлен кариотип 47, XXYAZFc - sY242.

Выводы. Проведенные молекулярно-генетические и цитогенетические исследования у пациентов с крипторхизмом позволили идентифицировать аномалии кариотипа и определить спектр делеций локуса AZF Y-хромосомы, включающий мар-

керы а, b и с регионов qY. Эти результаты являются фундаментальным вкладом в понимание генетических особенностей пациентов с криптохизмом.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-095>

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ IPЕХ-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА 10 ЛЕТ – ДЛИННЫЙ ПУТЬ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА.

Тихонович Ю.В.^{1,2,3}, Момотова А.А.³, Кондратенко И.В.¹, Демина Е.С.¹, Тюльпаков А.Н.^{1,2}, Петрайкина Е.Е.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, г. Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва

IPЕХ-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) – был впервые описан в начале 80-х годов как тяжелое системное аутоиммунное заболевание с ранним началом у пациентов мужского пола [1]. Последующие исследования идентифицировали ген *FOXP3* (forkhead box protein 3 gene), ответственный за развитие данного заболевания [2]. *FOXP3* кодирует фактор транскрипции, контролирующей функцию Т-регуляторных CD4*CD25* лимфоцитов, играющих ключевую роль в поддержании толерантности к собственным антигенам [3]. Дисфункция Т-регуляторных лимфоцитов у пациентов с IPЕХ-синдромом является ключевым патогенетическим событием, вызывающим развитие системной аутоиммунной патологии в сочетании с дефектом иммунитета [4].

IPЕХ-синдром характеризуется классической клинической триадой: полиэндокринопатия (чаще неонатальный сахарный диабет (НСД) и аутоиммунный тиреозит), аутоиммунная энтеропатия и поражение кожи и слизистых. Данные симптомы встречаются более чем у половины пациентов с IPЕХ-синдромом [5]. Дополнительные проявления заболевания включают аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную экзокринную недостаточность поджелудочной железы, гастрит, заболевания почек, интерстициальные заболевания легких, алопецию, ревматические заболевания и др. [6,7,8]. Интересно, что одна и та же мутация в гене *FOXP3* может проявляться различной клинической симптоматикой.

В большинстве случаев IPЕХ-синдром манифестирует в течение первого года жизни. У 6-10,4% пациентов возможен дебют IPЕХ-синдрома в более старшем возрасте, что существенно ограничивает своевременную диагностику заболевания и назначение таргетной терапии [7,9].

Мы представляем случай атипичного течения IPЕХ – синдрома у пациента 10 лет, когда СД на протяжении 8 лет был единственным проявлением заболевания.

Материалы и методы: Клинико-лабораторное обследование пациента проводилось в отделении клинической иммунологии и ревматологии РДКБ г. Москва. Секвенирование гена *KCNJ11* проведено в ФБГУ НМИЦ Эндокринологии (г. Москва), полное секвенирование экзома – в частной медицинской лаборатории.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, аутоиммунная энтеропатия, IPЕХ-синдром.

Клинический случай: Пациент 10 лет был направлен в отделение иммунологии РДКБ с диагнозом «Первичный иммунодефицит недифференцированный. Синдром мальабсорбции неуточненный. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. СД1 тип».

Из анамнеза известно, что ребенок от 4 беременности (1 – медицинский аборт, 2 – здоровая девочка, 3- выкидыш), протекавшей без патологии, самостоятельных срочных родов. Брак неродственный. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена.

Вес ребенка при рождении 3000 гр, рост 50 см. В 2 мес. жизни ребенку был установлен диагноз Неонатальный сахарный диабет (НСД), по жизненным показаниям назначена инсулинотерапия по интенсифицированной схеме. Проведено секвенирование гена *KCNJ11* – патогенные варианты не выявлены. Исследование других генов, ответственных за развитие НСД, не проводилось.

В дальнейшем, ребенок развивался с небольшой задержкой физического развития. Отмечались частые респираторные инфекции, пневмонии.

В 8 лет впервые появились жалобы на повышение температуры до субфебрильных цифр, частый жидкий стул, снижение аппетита, потерю веса (3 кг на 3 недели). При обследовании по месту жительства отмечались гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, стеаторея, протеинурия, лейкоцитурия. Комбинированная антибактериальная, противогрибковая, симптоматическая и инфузионная терапия была неэффективна: сохранялись частый жидкий стул, гипопропротеинемия и гипокалиемия до 2,2-2,8 ммоль/л. На фоне лечения ВВИГ, дексаметазоном отмечалась кратковременная положительная динамика, однако вскоре после выписки из стационара возобновились жалобы на частый жидкий стул и потерю веса, в связи с чем ребенку было рекомендовано лечение в условиях федеральной клиники.

Впервые госпитализирован в РДКБ в возрасте 8 лет 3 мес. По данным обследования сохранялись нестабильные показатели гликемии, метаболический ацидоз (рН крови 7,29, ВЕ -7,6 ммоль/л), гипокалиемия до 2,2 ммоль/л, микроцитарная анемия, лейкопения, гипопропротеинемия с гипоальбуминемией, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, стеаторея. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был переведен на полное парентеральное питание из расчёта 25 мл/кг/сутки с постепенным увеличением до 40 мл/сутки, проведена пульс-терапии метилпреднизолоном из расчета 6 мг/кг/сутки в течение 3 дней.

При дальнейшем обследовании, было выявлено снижение Т-регуляторных клеток (FOXP3) до 0,83% от CD4, таким обра-

зом, заподозрен диагноз «Первичное иммунодефицитное состояние (ПИД). IPEX-синдром», дифференциальный диагноз проводился с другими ПИД (с-мом Вискотта-Олдрича, дефект *STAT3*, *LRBA* и т.д.). До получения результатов молекулярно-генетического исследования проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с дальнейшим назначением преднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сутки с частично положительным эффектом в виде уменьшения частоты дефекаций с 5-6 до 2-3 раз в сутки, уменьшением отека и нормализацией электролитных нарушений.

Через 7 месяцев от начала энтеропатии получены результаты генетического исследования, выявлена патогенная мутация в гене *FOXP3*, таким образом, диагноз IPEX-синдром был подтвержден молекулярно-генетически. Принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии тофацитинибом в дозе 5 мг x 2 р/сутки, в дальнейшем, учитывая недостаточную эффективность лечения, был назначен Абатацепт (Оренсия). На фоне комбинации абатацепта и тофацитиниба удалось достигнуть положительной динамики в виде сокращения эпизодов дефекации до 1 раза в сутки, улучшения консистенции стула, увеличения энтеральной нагрузки до возрастной нормы.

В настоящее время пациенту 10 лет. На момент последней госпитализации: рост 124 см (SDS -2,21), вес 23 кг. SDS ИМТ -0,31. Ребенок наблюдается мультидисциплинарной командой и продолжает получать комбинированную иммуносупрессивную терапию с положительным эффектом.

Заключение: представленный клинический случай демонстрирует атипичное течение IPEX- синдрома у пациента 10 лет, когда НСД в течение 8 лет жизни был единственным проявлением заболевания, что диктует необходимость генетической верификации диагноза в максимально ранние сроки для уточнения этиопатогенеза заболевания и своевременного назначения патогенетической терапии до развития жизнеугрожающих осложнений.

Список литературы.

1. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy and fatal infection in infancy. *J. Pediatr.* 1982. 100(5):731–7. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80573-8.
2. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of *FOXP3*. *Nat Genet.* 2001. 27 (1):20–1. Doi.10.1038/83713.
3. Zhang X, Olsen N, Zheng SG. The progress and prospect of regulatory T cells in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2020. 111:102461. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102461.
4. Passerini L, Santoni de Sio FR, Roncarolo MG, Bacchetta R. Forkhead box P3: the peacekeeper of the immune system. *Int Rev Immunol.* 2014. 33(2):129–45. Doi.10.3109/08830185.2013.863303.
5. Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Abolhassani H, Aghamahdi F, Mosavian M et al. Clinical, immunological, and genetic features in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. 8 (8):2747–60. Doi. 10.1016/j.jaip.2020.04.070
6. Gambineri E, Perroni L, Passerini L, Bianchi L, Doglioni C, Meschi F et al. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. 122 (6):1105–12. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.027.
7. Barzaghi F, Amaya Hernandez L.C., Neven B., Ricci S., Kucuk Z.Y., Bleesing J.J. et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (3): 1036-1049. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041
8. Mendonça LO, Dos Reis Chuster AP, Dorna MB, Barros SF, Alves JB, Gonçalves VL, Yang AC, Kalil J, Toledo-Barros MAM, Kokron CM. Underlying IPEX syndrome in a patient with idiopathic juvenile arthritis and vitiligo. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022 18(1):105. doi: 10.1186/s13223-022-00740-9.
9. Duclaux-Loras R, Charbit-Henrion F, Neven B, Nowak J, Collardeau-Frachon S, Malcus C, et al. Clinical heterogeneity of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a french multicenter retrospective study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018.9 (10):201. doi: 10.1038/s41424-018-0064-x.

Контактное лицо: Тихонович Юлия Викторовна, зав. отделением детской эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. Телефон: +7 (9163266210) email: yuliatihonovich@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-096>

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Тлиф А.И.¹, Кондратьева Е.И.^{1,2}, Кураева Т.Л.³, Воронкова А.Ю.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Муковисцидоззависимый сахарный (МЗСД) является одним из осложнений муковисцидоза (М), ведущим к сокращению продолжительности жизни. Частота пациентов с М и нормальной толерантностью к глюкозе уменьшается с возрастом, но даже в случаях нормальных показателей орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), при проведении не-

прерывного мониторинга глюкозы (НМГ) часто удается зафиксировать значимую постпрандиальную гипергликемию в силу прогрессирующего хронического заболевания. При этом регистрируются нарушения углеводного обмена: от нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) вплоть до явного сахарного диабета (СД). Этот процесс имеет волнообразный характер на фоне разной активности микробно-воспалительного процесса при М, с нарастанием или снижением степени нарушений углеводного обмена.

Цель: изучить состояние углеводного обмена у детей с М с помощью НМГ, исследования ОГТТ и гликированного гемоглобина (HbA1c).

Материалы и методы. Обследовано 57 детей с М в возрасте 10-18 лет без диагностированных ранее нарушений углеводного обмена или СД, при стабильных показателях здоровья. Флеш –мониторинг глюкозы в крови проводился с помощью системы FreeStyle libre (Великобритания).

Результаты. По результатам НМГ показано, что у 57% пациентов уровень гликемии находился в целевом диапазоне 3,9-11 ммоль/л, при проведении ОГТТ нарушений углеводного обмена не зарегистрировано, уровень HbA1c был ниже 5,7%. Среди остальных пациентов колебания гликемии по результатам флеш мониторинга составляли 3,1-17,1 ммоль/л. У 21 % пациентов выявлена нарушенная толерантность к глюкозе – уровень гликемии через 2 часа составлял 9,4 (от 8,49 до 10,21) ммоль/л при нормальном уровне HbA1c (ниже 6%). Колебания гликемии при проведении НМГ составили 3,6-11,6 ммоль/л. В 22 % случаев диагностирован МЗСД уровень HbA1c составил 6,1%, колебания гликемии 3,2-17,6 ммоль/л, при ОГТТ 13,9 ммоль/л. Жалобы на жажду пациенты не предъявляли, не отмечено полиурии и кетоацидоза. Однако у 89% из них наблюдалось замедлением темпов роста и отсутствие набора массы тела.

Заключение. Течение МЗСД при М не имеет типичной клинической картины при той или иной степени нарушений углеводного обмена. В связи с этим регулярное обследование пациентов с М с проведением НМГ, в качестве начального скринингового исследования, позволяет своевременно выявить нарушения углеводного обмена для дальнейшего более углубленного обследования с помощью ОГТТ и HbA1c и решения вопроса об инициации инсулинотерапии.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-097>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ СБОРА СЛЮНЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕРОИДОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС У ПАЦИЕНТОВ С ВДКН

М.А. Тюльпаков, Н.Ю. Калинин, Е.В. Нагаева, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, Д.В. Быченков

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, г. Москва

Введение: Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующаяся нарушением функции фермента или транспортного белка, участвующих в синтезе кортизола в коре надпочечника.

Для подбора терапии при ВДКН необходимо частое определение уровней стероидных гормонов в крови у пациента, в связи с чем разработка неинвазивных методов крайне актуальна. Одним из таких методов предлагается использование слюны как биологического материала для определения стероидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Целью работы являлось исследование материалов, пригодных для сбора слюны, позволяющего минимизировать ошибки при оценке содержания выбранного набора стероидов. Для этого был проведен сравнительный анализ между «пассивным стеканием» слюны в полипропиленовые эппендорфы и сбором слюны с помощью тампонов из разных материалов (целлюлоза, вискоза, хлопок без добавления реагента Salivette® и биосовместимый синтетический материал Salivette®), также выполнена оценка корреляции между концентрациями стероидных гормонов в крови и слюне.

Ключевые слова: ВДКН, слюна, ВЭЖХ-МС/МС

Материалы и методы: Для проведения стероидного анализа в слюне и сыворотке крови образцы сыворотки и слюны были собраны у 8 детей в возрасте от 6 до 17 лет (медиана 15.5) без нарушения функции надпочечников и 16 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 12) с установленной ВДКН обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Образцы слюны собирались методом «пассивного стекания» натошак в полипропиленовые эппендорфы. Для сравнительного анализа исследуемых материалов были подготовлены тампоны из вискозы и целлюлозы, а также тампоны из биосовместимого синтетического материала и хлопка без добавления реагента из набора для сбора слюны Salivette® компании Sarstedt. Собранная слюна была очищена от стероидов, после чего нанесена на исследуемые тампоны и помещена в полипропиленовые эппендорфы.

Результаты: В группе больных выявлена положительная корреляция между сывороткой и слюной для концентрации андростендиона ($p = <0,001$; $r = 0.94$), 17ОНП ($p = <0,001$; $r = 0.85$), кортизона ($p = 0.008$; $r = 0.63$), 21-дезоксикортизола ($p = 0.001$; $r = 0.74$), дегидроэпиандростерона ($p = 0.023$; $r = 0.57$) и прогестерона ($p = 0.025$; $r = 0.57$). В группе контроля ($N=8$) положительная корреляция была выявлена для концентрации прогестерона ($p = 0.001$; $r = 0.95$), дегидроэпиандростерона ($p = 0.027$; $r = 0.77$) и 17ОНП ($p = 0.031$; $r = 0.75$). Выявлена положительная корреляция между процентом потерь аналитов на тампонах и гидрофобностью аналитов.

Заключение: Определение стероидного профиля в слюне является альтернативным неинвазивным методом оценки уровней стероидных гормонов у пациентов с ВДКН. В настоящее время, оптимальным способом сбора слюны является её «пассивное стекание» в эппендорф без использования сорбирующих материалов.

Источники финансирования: Работа выполнена в рамках государственного задания «Персонализация терапии врожден-

ной дисфункции коры надпочечников на основе исследования стероидного профиля слюны» №123021000036-2

Контактное лицо: Тюльпаков М.А. Научный сотрудник, Врач-детский эндокринолог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия
+7(919)-774-63-40
E-mail: Tulpakov.Mikhail@endocrincentr.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-098>

НЕПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА ГОНАДОСТИМУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

А.Н. Уктамова¹, И.С. Чугунов²

¹ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, г. Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ВИГГ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных нарушением дискретной секреции или действия гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и характеризующихся задержкой пубертата. С целью инициации пубертата применяется гонадостимулирующая терапия препаратами гонадотропинов, которая кроме андрогенизации пациента вызывает индукцию сперматогенеза. Инициация пубертата препаратами хорионического гонадотропина (ХГЧ) и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) у пациентов с полным фенотипом ВИГГ считается более предпочтительной, так как способствует стимуляции клеток Сертоли и Лейдига. В настоящее время предикторами эффективности ответа на гонадостимулирующую терапию рассматриваются базальный уровень ингибина В, объем тестикул, наличие признаков врожденного гипогонадизма, однако влияние этих факторов в настоящее время в полной мере не определено.

Клинический случай. Пациент 17 лет. При рождении отмечались микропения, скрытый половой член. Диагноз «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм» установлен в возрасте 13,9 лет на основании задержки полового развития, наличия микропениии, гипоплазии тестикул (средний объем 0,45 мл по данным УЗИ), данных пробы с аналогом ГнРГ – максимальный выброс лютеинизирующего гормона – 0,216 ЕД/л, снижения уровня ингибина В (2,6 пг/мл), антимюллерова гормона (20,1 нг/мл). По результатам молекулярно-генетического исследования выявлены гомозиготные патогенные варианты с.416G>A:р.R139H и с.T2C:р.M1T в гене *GNRHR*. С 14 лет назначена терапия препаратами ХГЧ в стартовой дозе 500 ЕД/ 2 раза в неделю с постепенным увеличением дозы до 1500 ЕД/ 2 раза в неделю. На фоне терапии отмечались прогрессия полового развития, увеличение размеров кавернозных тел. Через 4 года терапии половое развитие достигло 4 стадии по Таннеру. Через 18 месяцев лечения ХГЧ к терапии добавлен рФСГ 75 ЕД/ 1 раз в неделю с постепенным увеличением дозы до 225 ЕД/ 2 раза в неделю. На фоне применения ХГЧ и рФСГ средний объем тестикул увеличился по данным УЗИ с 0,45 мл до 1,58 мл, уровень ингибина В увеличился максимально до 61,3 пг/мл. Несмотря на проводимое лечение, по данным спермограммы – азооспермия.

Заключение. Применение препаратов ХГЧ и рФСГ с целью инициации пубертата у пациентов с полным фенотипом ВИГГ является не только эффективным методом андрогенизации, но и позволяет, в ряде случаев, стимулировать клетки Сертоли и сперматогенез. На фоне терапии у нашего пациента была выявлена удовлетворительная андрогенизация, однако повышение уровня ингибина В, увеличение объема тестикул не достигли значений, позволяющих иницировать сперматогенез, что, вероятнее всего, связано с недостаточной внутриутробной стимуляцией клеток Лейдига и Сертоли. Требуется дальнейшее изучение предикторов успешности терапии гонадотропинами с целью инициации фертильности.

Ключевые слова: изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, *GNRHR*, синдром Кальмана, терапия гонадотропинами, клинический случай.

Контактное лицо: Уктамова Азиза Нодировна, студентка 6 курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Телефон: +79099555355

E-mail: auktamova99@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-099>

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМА С НЕОНАТАЛЬНОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ

А.Ю. Филимонова^{1,2}, А.М. Маревичева², Н.А. Белых¹

¹ ФГБУ ВПО «РязГМУ им. Академика И.П. Павлова, г. Рязань

² ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой», г. Рязань

Введение. Врожденный гипопитуитаризм – заболевание, характеризующееся недостаточностью функции гипоталамуса или гипофиза с уменьшением или прекращением продукции одного или нескольких тропных гормонов аденогипофиза. Частота встречаемости врожденной формы гипопитуитаризма колеблется от 1:3000 до 1:30000 новорожденных. В неонатальном периоде клинические проявления неспецифичны, протекают под маской инфекционных заболеваний и невро-

логических нарушений, что может стать причиной поздней диагностики. На первый план выходят гипогликемические состояния, а также синдром холестаза, мышечной гипотонии и связанных с ней дыхательных нарушений. Диагностика врожденного гипопитуитаризма основывается на комплексном гормональном обследовании. Для оценки изменений хиазмально-селлярной области используют магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Материалы и методы. Ребёнок Р., от 1 беременности. Роды: на 40 неделе, срочные, путем экстренного кесарева сечения. Масса при рождении: 3440 г. Рост при рождении: 52 см. По шкале Апгар: 6/7 баллов. При рождении состояние средней тяжести за счет дыхательных нарушений, неврологической симптоматики. На фоне прогрессирования дыхательной недостаточности произведена интубация трахеи и переход на респираторную поддержку, в связи с признаками гипотонии проводилось восполнение ОЦК 0,9% р-ром NaCl 10 мл/кг, кардиотоническая поддержка дофамином, добутамином. В возрасте 14 дней поступил в ОДКБ Рязанской области в тяжелом нестабильном состоянии: двигательная активность снижена, судорожная готовность. Ребенок не сосет самостоятельно, находится на зондовом кормлении. Рост: 54 см SDS роста: -1,94. Вес: 4,28 кг. ИМТ: 14,7 кг/м². Половые органы сформированы по мужскому типу, Таннер 1, volume testes D=S=0,5 ml, левое яичко пальпируется в нижней трети пахового канала, микропения. При обследовании выявлена гипогликемия 1,7 ммоль/л, в биохимическом анализе крови гипонатриемия до 129,4 ммоль/л, повышение билирубина до 140 мкмоль/л за счет непрямого. Ребенку начато внутривенное введение раствора глюкозы 40%, на фоне чего уровень гликемии сохранялся не выше 3,0 ммоль/л. Результаты гормонального профиля: инсулин 1,9 мкЕд/мл, ТТГ 3,3 МЕ/л, Т4 св 17,4 пмоль/л, кортизол 26,2 нмоль/л, АКТГ менее 5 нг/мл, ИФР-1 менее 15 нг/мл, ЛГ 0,4 мМЕ/мл, ФСГ 0,06 мМЕ/мл, тестостерон 0,4 нмоль/л. МРТ гипофиза: отсутствие визуализации гипофиза и воронки гипофиза. В связи с признаками вторичного гипокортицизма начата терапия гидрокортизоном из расчета 10 мг/м², на фоне чего состояние пациента стабилизировалось: отменена непрерывная инфузия раствора глюкозы 40%, ребенок стал активнее, сосет охотно, переведен на самостоятельное кормление 1 раз в 2 часа. Далее ребенок обследован в НИИЭЭ эндокринологии МЗ РФ: на фоне 12 часового перерыва в приеме гидрокортизона проведена проба с голоданием, голодный промежуток составил 3 часа: гипогликемия 1,76 ммоль/л, отмечаются низкие уровни кортизола (0,5 моль/л), ИФР-1 (19,8 нг/мл), СТГ (0,03 нг/мл), в связи с чем продолжена терапия гидрокортизоном в дозе 14 мг/м². Т.к. на фоне терапии сохранялись эпизоды снижения гликемии до 3,2 ммоль/л, назначена терапия соматропином в дозе 0,022 мг/кг/сут. В дальнейшем появилась тенденция к снижению уровня Т4св, к терапии добавлен левотироксин натрия 12,5 мкг/сут. Учитывая наличие микропении, левостороннего пахового крипторхизма, низких уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона в период «мини-пубертата», высоковероятно наличие вторичного гипогонадизма: инициирована пробная терапия препаратами тестостерона местно на 3 месяца с последующей оценкой в динамике. На фоне терапии у пациента отмечается активная прибавка в росте и весе: + 13 см и 3,6 кг за 6 месяцев соответственно. Ребенок стал активнее, выдерживает 5-часовой голодный промежуток, гипогликемий не отмечалось. Также отмечается прибавка в размере полового члена: +1,8 см за 6 месяцев. Продолжается наблюдение пациента эндокринологом по месту жительства с коррекцией терапии по мере роста и развития ребенка.

Заключение: Диагностика врожденного гипопитуитаризма в неонатальном периоде является сложной задачей. Наличие гипогликемического синдрома в сочетании с холестазом служит поводом для проведения лабораторного исследования уровней ТТГ, свТ₄, АКТГ, кортизола, СТГ и ИФР-1, и консультации эндокринолога. Своевременная гормональная диагностика повышает эффективность лечения. Рано начатая адекватная заместительная гормональная терапия приводит к быстрому купированию жизнеугрожающих гипогликемий и стабилизации состояния.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-100>

СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ У ДЕВОЧКИ 1 ГОДА 9 МЕСЯЦЕВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.Ю. Филина¹, М.А. Кузнецова¹, О.В. Компаниец¹, А.В. Штыркова¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Введение. Синдром Корнелии де Ланге – редкая генетическая патология с частотой встречаемости 1:30000 – 1:100000 новорожденных и не зависит от пола. Точный тип наследования не установлен, описаны семейные случаи с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. Специфический фенотип и мультиорганные поражения с задержкой развития обусловлены характерными для этого синдрома мутациями в гене NIPBL, SVC3, микродупликацией локусов q25 и q29 хромосомы 3. Генетическая гетерогенность патологии вызывает определенные трудности в верификации мутаций, поэтому диагностика часто базируется на клинических симптомах. Пренатальная диагностика не разработана, соответственно, говорить о профилактике синдрома можно только в контексте общеизвестных рекомендаций – исключение инбридинга, предупреждение острых инфекций и полипрагмазии, профессиональных вредностей, социальных девиаций в период зачатия и на ранних сроках беременности. Прогноз зависит от тяжести врожденных пороков развития и в среднем составляет 12 – 13 лет.

Цель. Описание клинического случая пациентки с орфанным заболеванием – синдромом Корнелии де Ланге.

Материалы и методы. Пациентка, 1 года 9 месяцев, уроженка Республики Дагестан; клиническое, лабораторно-инструментальное обследование; полное секвенирование экзома; неспецифическое лечение.

Результаты. В клинику детской эндокринологии поступила пациентка С. с жалобами на задержку физического развития. Родилась от I беременности у молодых родителей с неотягощенным генетическим анамнезом; кровнородственный брак мать исключает, однако отец употреблял алкоголь и токсические вещества в период зачатия. Беременность осложненная (токсикоз и угроза выкидыша на 15 неделе), задержка внутриутробного развития плода по данным УЗИ-скрининга с

5-ого месяца беременности. Роды на 41 неделе гестации путем кесарева сечения незрелым маловесным плодом (масса тела 2200 г и длина – 47 см) с низкой оценкой по шкале Apgar 5 – 6 баллов. В раннем неонатальном периоде – хирургическая коррекция врожденной правосторонней ложной диафрагмальной грыжи, лечение правосторонней нижнедолевой пневмонии, перинатального поражения ЦНС, пре-постнатальной гипотрофии 2 степени. Задержка физического и нервно-психического развития прослеживается с рождения (улыбается с 3 месяцев, гулит с 4-5 месяцев, ползает «по-пластунски» с 9 месяцев, сидит с поддержкой с 12 месяцев). В возрасте 1 года 1 месяца проведены консультация генетика и полное секвенирование экзома. Установлен кариотип 46, XX; синдром Корнелии де Ланге. При осмотре выявлен высокий уровень стигмации: синофриз, длинный фильтр, сглаженные носогубные складки, недоразвитие твердого неба, низко расположенные диспластичные ушные раковины, микроцефалия, плоский затылок, кудрявые волосы, гипертрихоз, папиломмы; физическое развитие: низкорослость, дефицит массы тела 2 степени. Мышечная дистония с преобладанием тонуса в ногах, двигательная активность недостаточная, положение тела в пространстве удерживает неуверенно, ходит с поддержкой на носочках. Обращенную речь понимает, активная речь отсутствует. Навыки самообслуживания не сформированы. Эмоциональные реакции обеднены. Со стороны внутренних органов и систем доступными методами обследования патологии не выявлено. Показатели гормонального статуса (гормоны щитовидной железы, кортизол, пролактин и ИФР-1) соответствовали референсным значениям. Была проведена коррекция питания ребенка с включением в рацион олигомерной сбалансированной питательной смеси. Ребёнок выписан из стационара с рекомендациями по проведению неспецифических мероприятий, направленных на улучшение физического и нервно-психического развития ребенка.

Заключение. Диагностика орфанных заболеваний требует междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей, высокого уровня грамотности и настороженности.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-101>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТЕМПЛ

Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Синдром Темпл (СТ) – редкое генетическое заболевание, обусловленное нарушением экспрессии генов в области длинного плеча 14 хромосомы (14p32). В норме гены данного локуса экспрессируются только с отцовской аллели, в то время как гены на материнской аллели являются «немыми» и не экспрессируются, что соответствует принципу геномного импринтинга. Среди генов, вовлеченных в патогенез СТ, *DLK1* ассоциирован с преждевременным половым развитием (ППР). К молекулярным механизмам развития СТ относятся хромосомные аномалии (материнская однородительская дисомия до 80% случаев), изменение числа копий хромосом (делеции и/или дупликации) и эпигенетические ошибки. К основным и наиболее распространенным клиническим проявлениям синдрома относятся ЗВУР, мышечная гипотония, задержка моторного развития в младенчестве и ППР с выраженной прогрессией костного возраста. Заболеванию также присущи фенотипические особенности, включая лицевые дисморфии (выступающие лобные бугры, микрогнатия, треугольная форма лица и эпикантус) и патологию опорно-двигательного аппарата (акромикррия, клинодактилия).

Описание клинического случая

Пациентка М., поступила в ГНЦ РФ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 6,5 лет с жалобами на избыточный вес и прогрессию вторичных половых признаков с 5 лет. Из анамнеза известно, что при рождении диагностирована ЗВУР, отмечалась мышечная гипотония и снижение сосательного рефлекса, с раннего возраста – задержка психомоторного развития, низкий рост, а также рецидивирующие отиты.

При объективном осмотре отмечались избыточная масса тела (SDS индекса массы тела: 1,3), ускорение темпов роста (SDS скорости роста: 4,9), половое развитие по Таннер (B2 P2), Me abs. Обращал внимание фенотип – микрогнатия, акромикррия, клинодактилия 5-х пальцев. Учитывая значимое ускорение костного возраста (KB на 9 лет TW-20), увеличение размеров матки и яичников по данным УЗИ (соответствовали возрасту 9-10 лет), а также пубертатные базальные значения половых гормонов (ЛГ – 1,9 Ед/л, ФСГ – 4,6 Ед/л, эстрадиол 112 пмоль/л) и результаты пробы с аналогом ГнРГ (максимальный выброс ЛГ составил 63,2 Ед/л) диагностировано гонадотропинзависимое ППР. С целью улучшения ростового прогноза и профилактики социальной дезадаптации пациентке рекомендована терапия аналогами ГнРГ пролонгированного действия.

Наличие центрального ППР на фоне избытка массы тела у ребенка с ЗВУР, гипотонией, задержкой психомоторного развития и частыми отитами в анамнезе в сочетании с фенотипическими стигмами позволило заподозрить заболевание с нарушением механизма геномного импринтинга. По результатам хромосомного микроматричного анализа (ХМА) выявлено отсутствие аллелей в области 14 хромосомы (14q32.2-14q32.3), что свидетельствует о делеции отцовского происхождения либо о однородительской материнской дисомии, соответствующие генетической причине СТ.

Заключение

Истинная распространенность СТ не установлена, что обусловлено клинической гетерогенностью и частичным совпадением с другими болезнями импринтинга, в частности, с синдромом Прадера-Вилли и Сильвера-Рассела. Сочетание задержки развития в раннем возрасте, низкого роста и ППР со значительным ускорением KB можно считать отличительным диагностическим критерием синдрома Темпла и показанием к проведению генетического анализа 14 хромосомы методами ХМА или MLPA, позволяющих выявлять хромосомные аномалии и эпигенетические нарушения.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-102>

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ АНАЛОГАМИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ВИДЕ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ И ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. «Золотым стандартом» терапии гонадотропинзависимой формы преждевременного полового развития (ППР) является назначение пролонгированных аналогов ГнРГ. Механизм действия препаратов основан на подавлении циркадного ритма эндогенного ГнРГ путем связывания с его рецепторами в гипофизе, к которым они обладают повышенным сродством. Дискутабельным остается вопрос о выборе оптимальной дозы препарата (3,75 мг в виде ежемесячных инъекций или 11,25 мг – в виде ежеквартальных), поскольку имеются противоречивые данные касательно терапевтического преимущества того или иного метода лечения.

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка параметров клинической (отсутствие прогрессии вторичных половых признаков, снижение темпов роста и костного созревания) и биохимической компенсации (снижение ЛГ ниже 0,5 Ед/л и эстрадиола ниже 70 пмоль/л) у пациенток с ППР, получавших терапию трипторелином в виде ежеквартальных инъекций 11,25 мг (основная группа, n=11) и ежемесячных инъекций 3,75 мг (контрольная группа, n=11) через 12 месяцев лечения.

Результаты. Медиана (Ме) возраста на момент начала терапии составила 7,2 [6,9; 7,8] лет в основной группе, 7,6 [7,1; 7,7] лет – в контрольной (p=0,6). За год терапии у всех пациенток удалось достичь компенсации основного заболевания в виде отсутствия прогрессии вторичных половых признаков, снижения скорости роста и костного созревания. При этом в основной группе отмечалось более выраженное снижение скорости роста – на 5,0 [4,5; 6,0] см/год против 3,0 [1,5; 4,0] см/год в группе контроля (p=0,008) и SDS скорости роста на 5,1 [3,9; 6,2] SD/год против 1,8 [0,9; 3,6] SD/год в группе контроля (p=0,003) на фоне стагнации костного возраста в обеих группах. Скорость роста через год лечения была в пределах средних по возрасту без выраженного замедления в обеих группах: 5,0 [3,1; 6,5] см/год в основной группе и 7,0 [4,7; 8,8] см/год в группе контроля. Через 12 месяцев от начала лечения не все пациентки соответствовали критериям полной биохимической компенсации: в основной группе снижение ЛГ и эстрадиола отмечалось у 90,9% (10/11) и 81,8% (9/11) пациенток соответственно, в контрольной – в 100% (11/11) и 90,9% (10/11) пациенток, соответственно (p=1,000). Тем не менее, учитывая полный клинический ответ на проводимое лечение, оба режима терапии были признаны эффективными.

Выводы. Оба режима терапии продемонстрировали свою эффективность в достижении цели лечения и были эффективными в обеих группах. Выбор терапии в виде ежеквартальных инъекций может повысить приверженность к лечению и добиться лучших терапевтических результатов. Однако во избежание выраженного снижения темпов роста на фоне стагнации КВ на фоне терапии 11.25 мг трипторелина целесообразен более частый контроль антропометрических параметров.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-103>

ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Харлова, П.Л. Огороков, Е.В. Нагаева

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Синдром Прадера-Вилли (СПВ) – это орфанное генетическое заболевание (распространенность 1:21000 новорожденных), ассоциированное с недостаточной экспрессией унаследованных от отца импринтинговых генов на 15 хромосоме. Типичными проявлениями заболевания являются неонатальная мышечная гипотония в сочетании с задержкой нервно-психического развития, прогрессирующим ожирением после 1 года жизни на фоне выраженной полифагии и множественными эндокринными нарушениями. В структуре неэндокринных компонентов синдрома ведущее место занимает патология опорно-двигательного аппарата. Так, распространенность сколиоза у детей с СПВ варьируется от 15 до 86%, увеличиваясь с 23% в возрасте 4 лет до 86% у взрослых пациентов. Развитие тяжелого ожирения затрудняет своевременную диагностику деформаций позвоночника. Наличие соматотропной недостаточности и гипогонадотропного гипогонадизма при данном синдроме обуславливает высокую, увеличивающуюся с возрастом, частоту остеопороза (у 22%) и переломов различной локализации (от 29 до 44%).

Клинический случай. Пациент И. с СПВ впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 13,5 лет с жалобами на множественные переломы (закрытый перелом в/3 левой плечевой кости, четыре закрытых перелома основной фаланги 5 пальца левой стопы и два закрытых перелома основной фаланги 5 пальца правой стопы) в течение предыдущего года. Из анамнеза известно, что у ребенка с рождения отмечался двусторонний крипторхизм, неонатальная мышечная гипотония. На 1 году жизни выявлено выраженное отставание психо-моторного развития. Диагноз СПВ подтвержден молекулярно-генетически в возрасте 3,5 лет. На фоне соблюдения рекомендаций по питанию в семье удалось избежать развития морбидного ожирения (SDS ИМТ на момент осмотра +2,16). S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника диагностирован в возрасте 11 лет. При стационарном обследовании по поводу патологических переломов данных за нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиповитаминоз D не получено. По результатам рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника Z-критерий = -1,2 SD, что соответствует остеопении. При скрининге эндокринных нару-

шений, ассоциированных с СПВ, данных за вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм не получено. Диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, также выявлено снижение инсулиноподобного фактора роста-1: 110,6 нг/мл (SDS ИФР-1: -1,3). Учитывая достижение костного возраста 14-14,5 лет и нормальные показатели роста (рост: 157 см; SDS роста: -0,33) лечение соматропином не рекомендовано. Иницирована терапия препаратами эфиров тестостерона в дозе 75 мг 1 раз в 28 дней. Рекомендован прием колекальциферола (2000 мг в сутки) и препаратов кальция (500 мг в сутки) длительно.

Заключение. В алгоритм обследования и динамического наблюдения детей с СПВ необходимо включать рентгенографию позвоночника для своевременного выявления сколиоза. С целью профилактики остеопороза и снижения риска патологических переломов необходима своевременная диагностика и лечение гипогонадотропного гипогонадизма и дефицита соматотропного гормона, ассоциированных с данным синдромом.

Контактное лицо: Харлова Алена Алексеевна, клинический ординатор института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7(904)-177-33-12

E-mail: alfa_965@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-104>

СЛУЧАЙ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОТЕКАВШЕГО НА ФОНЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Харлова А.А.¹, Нагаева Е.В.¹, Урусова Л.С.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. По данным литературы распространенность карциномы щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) во взрослой популяции составляет от 2,3 до 21,1 %, в детской популяции – крайне редко. Среди гистологических типов высокодифференцированного рака ЩЖ у пациентов с болезнью Грейвса наиболее часто встречается папиллярная карцинома (88 %).

Представлен клинический случай послеоперационно выявленного папиллярного рака ЩЖ на фоне лабильного течения ДТЗ у девочки 13 лет.

Клинический случай. Пациентка В., 30.05.2010 г.р., впервые обратилась в НМИЦ эндокринологии в августе 2023 года (в возрасте 13 лет 2 мес.) с жалобами на увеличение щитовидной железы.

Из анамнеза известно, что ДТЗ диагностирован в возрасте 9 лет. Дебют заболевания классический: жалобы на тахикардию, бессонницу, нервозность, тремор рук и выпадение волос. Объем щитовидной железы составлял 7 см³. Лабораторно – низкий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне высоких свободного Т4 (свТ4), свободного Т3 (свТ3) и антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ). Иницирована тиреостатическая терапия с неоднократной коррекцией дозировки. За время заболевания (4 года) было отмечено 3 рецидива на фоне попытки снижения дозы тиреостатиков, склонность к лейкопении. При обследовании в НМИЦ эндокринологии: ЩЖ типично расположена, увеличена до 2 стадии ВОЗ, глазные симптомы отрицательные. В гормональном профиле гипотиреоз: ТТГ - 0,9 мМЕ/л, свТ4 – 8,42 пмоль/л, свТ3 – 3,89 пмоль/л, АТ к рТТГ – 9,53 МЕ/л. По данным УЗИ – общий объем 37,6 см³ (правая доля 23,2 см³, левая доля 14,3 см³). Эхо-признаки диффузного аутоиммунного зоба (по-видимому, диффузного токсического) в сочетании с двусторонним многоузловым зобом: образования смешанной структуры с плотным пристеночным компонентом средней эхогенности с обширной жидкостной зоной с перегородками диаметром 0,5 см (EU TIRADS 3) а также множественные жидкостные зоны с ровным контуром диаметром менее 1 см и фокальными (коллоидными) зобными изменениями обеих долей ЩЖ (EU TIRADS 2). Учитывая небольшие размеры узловых образований (<1 см в диаметре), классифицируемых как EU TIRADS 3, а также запланированную тиреоидэктомию, принято решение о нецелесообразности проведения ТАБ. При КТ шеи выявлена компрессия трахеи до 1/3 просвета. Учитывая лабильное течение заболевания, объем ЩЖ и наличие узловых образований, пациентке была проведена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов. Гистологически, наряду с диффузной гиперплазией ткани ЩЖ, в правой доле была выявлена папиллярная карцинома, классический подтип pT1bNxMx. Контроль УЗИ ложа ЩЖ в ноябре 2023 г. – данных за рецидив не получено.

Заключение. На сегодняшний день нет убедительных статистических данных о частоте встречаемости и характере течения папиллярного рака ЩЖ у пациентов с ДТЗ в детской популяции. Данный клинический случай наглядно демонстрирует: при наличии узловых образований ЩЖ на фоне ДТЗ методом выбора радикального лечения является тиреоидэктомия. Доза радиофармпрепарата при радиоiodтерапии (РЙТ) ДТЗ значительно меньше применяемой при раке ЩЖ, в связи с чем высока вероятность ее недостаточности для полного излечения последнего. Помимо этого, ультразвуковой контроль за морфологически измененной после РЙТ структурой узла ЩЖ крайне затруднителен.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000039-3 «Молекулярно-генетические маркеры стратификации риска прогрессирования/рецидива рака щитовидной железы».

Контактное лицо: Харлова Алена Алексеевна, клинический ординатор института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7(904)-177-33-12

E-mail: alfa_965@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-105>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

К.А. Чередникова, О.А. Логачева, Н.Ю. Филина, Н.Ю. Райгородская, В.К. Поляков

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Введение. Синдром Прадера-Вилли (СПВ) – синдромальная форма ожирения, связанная с отсутствием отцовской копии участка 15-й хромосомы длинного плеча в локусах 11-13, выявляется FISH-диагностикой. Основные клинические признаки: синдром «вялого ребенка», гиперфагия, морбидное ожирение, задержка роста и полового развития, нейропсихические расстройства, кардиопульмональные осложнения.

Клинический случай. Пациент Т. 17 лет поступил в ДЭО УКБ№1 им. С.Р. Миротворцева с жалобами на избыток массы тела, повышенный аппетит, отеки нижних конечностей, подъемы АД до 150/90 мм.р.т.ст., задержку роста и полового развития. Ребенок от 1 беременности, 1 родов на сроке 37 недель путем кесарева сечения. При рождении: рост – 48 см, масса тела – 2650 г. На 1 году жизни проблем со вскармливанием не было. С раннего детства: выраженная мышечная гипотония, двусторонний крипторхизм (орхиопексия в 1,5г.), врожденный гипотиреоз, с 2-х лет полифагия с развитием ожирения, задержка психоречевого развития. Кариотип 46, XY. Наблюдался амбулаторно по поводу ожирения, гипотиреоза. Впервые обследован в возрасте 16 лет в связи с прогрессирующим набором массы тела (58 кг за 2,5 года). Объективно: рост – 154,5 см, масса тела – 124 кг, SDS роста: -2,95, SDS ИМТ: +4,28, Таннер 1 (G1, P1). Выраженные интеллектуальные нарушения. По результатам обследования: ИФР-1 ниже 1 перцентеля, костный возраст – зоны роста закрыты, проведена проба с аналогом ГТРГ, выброс ЛГ – 0,216 ед/л (гипогонадотропный гипогонадизм). Проведено молекулярно-генетическое обследование – выявлена делеция 15q11.2, гиперметилование SNRPN – нарушения, характерные для СПВ. При обследовании в возрасте 17 лет, объективно: рост – 157 см, масса тела – 130 кг, SDS роста: -2,95, SDS ИМТ: +4,28, Таннер1 (G1,P1). При осмотре: интеллект снижен, акромикрия, мышечная гипотония, гиперпигментация естественных складок, единичные вертикальные бледно-розовые стрии, отеки голеней и стоп с обеих сторон. По результатам обследования: исключен гиперкортицизм, тиреоидный статус – медикаментозный эутиреоз, метаболический синдром (индекс НОМА 4,5, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия). По данным УЗИ – НАЖБ, липоматоз поджелудочной железы, гипоплазия обеих яичек. По результатам триплексного сканирования вен нижних конечностей: УЗ-признаки варикозной трансформации в бассейне правой большой подкожной вены. Признаки лимфостаза умеренно-выраженного характера. Развитие лимфатических отеков расценено как вторичное на фоне морбидного ожирения. Рентгенография органов грудной клетки: признаки фиброза, кардиомегалия. Эхо-КГ: признаки сердечной недостаточности отсутствуют.

Заключение. Клинический случай демонстрирует позднюю диагностику СПВ, несмотря на клинический полиморфизм заболевания и развитие современных методов генетического исследования, что определяет необходимость междисциплинарного подхода. Своевременная диагностика важна для профилактики, коррекции метаболических и поведенческих нарушений, что позволяет улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Контактное лицо: Чередникова Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. 89271477786

iw.nazarenko2012@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-106>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НИЗКОРОСЛОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ СОЧЕТАНИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА И ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ АСАН.

О.А. Чиклаева¹, Ю.Ю. Голубкина¹, Т.Д. Брискман¹, Е.В. Морозова¹, Л.В. Савельева¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение: Этиология нарушений роста гетерогенна и сложна, в том числе, у пациентов с диагностированным дефицитом гормона роста. Современные методы генетического исследования обнаруживают другие механизмы, вызывающие нарушения роста, независимые от секреции или функции гормона роста, что приводит к расширению знаний, персонализации подходов лечения и прогнозирования. Представлен клинический случай низкорослости вследствие сочетания дефицита гормона роста и гетерозиготной мутации в гене *АСАН*, (одной из самых частых мутаций при идиопатической низкорослости).

Описание клинического случая: Пациентка А., ребенок от первых срочных родов. Рост при рождении 48 см (SDS роста (-0,72), вес 2900 г (SDS веса (-0,72). Отставание в росте отмечено в 7 лет: рост 95,5 см, SDS роста (-4,32), в 13 лет: рост 120 см, SDS роста (-4,68).

Наследственность по низкорослости отягощена с обеих сторон: рост матери 158 см, рост отца 176 см; рост бабушки по материнской линии – 160 см, прабабушки со стороны отца - 152 и 156 см, соответственно.

Впервые госпитализирована в ФГБУ НМИЦЭ в 2018 г, в 16 лет: рост 132,0 см, SDS роста (-5,02), ИМТ: 12,28 кг/м² SDS ИМТ (-5,45); костный возраст 14 лет (отставание костного возраста от паспортного на 1,5 года); первичная аменорея.

По данным проведенного лабораторного обследования: ТТГ 4.26 мМЕ/л, св. Т4 11 пмоль/л; пролактин 1006 мЕд/л; ИФР-1 11,1 нг/мл, на пробе с инсулиновой гипогликемией максимальный выброс СТГ составил 0,413 нг/мл, кортизола 265,1

нмоль/л; на пробе с ГН-РГ максимальный выброс ЛГ 42,7 Ед/л. По данным МРТ головного мозга: «триада специфических признаков» (гипоплазия аденогипофиза, воронки, эктопия нейрогипофиза). Учитывая клинико-лабораторные показатели установлен диагноз: «Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм. Гиперпролактинемия. Первичная аменорея. Дефицит массы тела». Рекомендована постоянная заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР) из расчета 0,033 мг/кг/сут. С целью улучшения ростового прогноза от назначения постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами принято решение воздержаться. Обязательный прием глюкокортикоидов рекомендован (по схеме) на фоне стресса и при возникновении интеркуррентных заболеваний. Рекомендовано динамическое наблюдение на фоне терапии рГР, контроль тиреоидного статуса (угрожаема по развитию вторичного гипотиреоза), коррекция дефицита массы тела с целью определения дальнейшей тактики ведения. В апреле 2019 г. диагностирован вторичный (третичный?) гипотиреоз (св. Т4 6,0 пмоль/л при ТТГ 6,5 мМЕ/л), рекомендована терапия левотироксином.

Терапия рГР с хорошим ростовым эффектом: за 1-й год терапии скорость роста +8.1 см/год (SDS скорости роста +12,39); дельта SDS роста (+1,05); дельта SDS ИМТ (+2,98).

Учитывая отягощенную наследственность по низкорослости, характерные фенотипические признаки (уплощенное лицо, укорочение пальцев рук), небольшое отставание костного возраста от паспортного при выраженном отставании линейного роста в 2019 г. проведено секвенирование панели «Примордиальный нанизм» (гены *ACAN*, *ARNT2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *IGSF1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*, около 45400 пар оснований, общее покрытие: 95,4%), по результатам которого в гене *ACAN* (MIM#: 155760; NM 013227) выявлен гетерозиготный вариант с.2024G>A:p.R675Q, не описанный ранее, патогенности неопределенного значения.

Терапия СТГ – дефицита, вторичных гипокортицизма и гипотиреоза проводилась до 2020 г. (с пропусками в лечении), в дальнейшем, пациенткой самостоятельно отменена. При поступлении в ФГБУ НМИЦЭ в 2024 г., в 21 год: рост 145.4 см (SDS роста (-2,77), дельта SDS роста (+2,25);

SDS ИМТ (- 4,00); костный возраст 16.5 л. (зоны роста практически закрыты), первичная аменорея, По данным проведенного лабораторного обследования: ИФР-1 9,41 нг/мл, кортизол 103.9 нмоль/л, ЛГ 3.16 Ед/л, ФСГ 6,88 Ед/л, эстрадиол 71 пмоль/л; ТТГ 4.714 мМЕ/л, Т4 свободный 10.76 пмоль/л; пролактин 797.6 мЕд/л. По данным УЗИ органов малого таза размеры матки и яичников соответствуют 12-13 годам. Рекомендовано возобновление гормональной терапии. При отсутствии наступления менархе на фоне компенсации гипопитуитаризма, коррекции дефицита массы тела, для определения дальнейшей тактики в отношении первичной аменореи планируется проведение повторной пробы с ГН-РГ.

Заключение: Представленный клинический случай демонстрирует гетерогенность причин низкорослости. Проведение молекулярно-генетического обследования у пациентов с задержкой роста и отягощенной наследственностью по низкорослости в раннем возрасте, позволит выявить мутации в гене *ACAN*, как одной из самых частых причин идиопатической низкорослости. Более раннее начало терапии рГР у пациентов с подтвержденной соматотропной недостаточностью и наличием мутации в гене *ACAN*, улучшит показатели конечного роста пациентов. Учитывая снижение комплаентности к лечению пациентки, потенциал терапии соматропином в данном клиническом случае оценить затруднительно.

Для уточнения типа наследования, родственникам пациентки рекомендовано проведение молекулярно – генетического исследования, установление патогенности выявленной мутации в гене *ACAN*.

Ключевые слова: гетерогенность низкорослости, СТГ-дефицит, наследственность по низкорослости, ген *ACAN*.

Контактное лицо: Голубкина Юлия Юрьевна, научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (929)-651 – 31 – 53

E-mail: dr.golubkina@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-107>

ПОЗДНЯЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА, ДИСГОРМОНАЛЬНОГО ЗОБА (МУТАЦИЯ ГЕНА *TPO*).

ОА Чиклаева¹, П.Н.Трофимова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение.

Врожденный гипотиреоз - это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний щитовидной железы у детей (1:3000-4000 новорожденных). Основной причиной наследственных дефектов синтеза тиреоидных гормонов является нарушение функции тиреопероксидазы (мутации в гене *TPO*). Наиболее частым симптомом является формирование зоба, внутриутробно, либо после рождения, что обусловлено зобогенным эффектом ТТГ. Ранее считалось, что мутации в гене *TPO* всегда приводят к полному дефекту органификации йода, вследствие чего возникает гипотиреоз, впоследствии описаны случаи частичного дефекта, обусловленного менее тяжелыми мутациями с развитием диффузного эутиреоидного зоба. Мутации в гене *TPO* клинически проявляются в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном варианте.

Описание клинического случая: Пациент С. 13 лет, поступил в ФГБУ НМИЦЭ в 2022 году с диагнозом «Диффузный нетоксический зоб, первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный» с жалобами на увеличение щитовидной железы, дискомфорт в области шеи, снижение памяти и внимательности.

Наследственность по заболеваниям щитовидной железы отягощена с обеих сторон: мама и старшая сестра пациента наблюдаются у эндокринолога по поводу увеличения щитовидной железы, терапию левотироксином не получают; бабушка по отцовской линии оперирована по поводу увеличения щитовидной железы в 35 лет (диагноз неизвестен);

Из анамнеза известно, что в раннем возрасте у мальчика отмечалась задержка психомоторного развития, вялость сосания. Данные о неонатальном скрининге отсутствуют.

С 2 лет у пациента выявлено увеличение объема щитовидной железы (по данным УЗИ щитовидной железы - общий объем 7,3 см³), снижение функции щитовидной железы на фоне отсутствия аутоантител (Т4св - 11 пмоль/л (11-23), ТТГ >16 мкМЕ/л (0,17-4,05), АТ к ТПО - 1,8 МЕ/мл). Установлен диагноз «Диффузный нетоксический зоб, первичный гипотиреоз», назначена заместительная терапия левотироксином.

В последующем, ребенок наблюдался по месту жительства. Постоянно получал терапию левотироксином в возрастающей дозе с 50,0 мкг/сут до 137,5 мкг/сут, на фоне которой отмечалась компенсация гормонального профиля. Однако объем щитовидной железы прогрессивно увеличивался (до 23,8 – 32,6 - 37,7 см³), появились жалобы на периодическое затруднение дыхания. При проведении повторных исследований аутоиммунные изменения (по данным УЗИ) и повышение уровня антител к ТПО (1.8-15.8-1.27 МЕ/мл) отсутствовали.

По данным проведенного молекулярно-генетического исследования (панель «Врожденный гипотиреоз») выявлена компаунд-гетерозиготная мутация. В гене ТРО в 2 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии, приводящий к вставке 20 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания р.Glu17AspfsTer77 с глубиной покрытия 228х (rs774713681). В гене ТРО в 10 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr2:1487919G>T, с.1696G>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р.Val566Leu с глубиной покрытия 204х.

Учитывая данные анамнеза, клинико-лабораторные показатели ребенку установлен диагноз: «Врожденный гипотиреоз, поздняя форма, медикаментозная компенсация. Дисгормональный зоб (мутация р.Glu17AspfsTer77/р.Val566Leu в гене ТРО).

При госпитализации в 2023 году (в возрасте 14 лет) на фоне приема левотироксина натрия в дозе 137,5 мкг/сут отмечается медикаментозный эутиреоз; По данным МСКТ выявлено увеличение в размерах обеих долей щитовидной с общим объемом 40,1 см³; сужение трахеи до 1/3 просвета; динамика отрицательная при сравнении с предыдущим обследованием в 2022 году. Учитывая прогрессирующее увеличение объема щитовидной железы, низконормальные уровни св. Т4, рекомендовано увеличение суточной дозы левотироксина до супрессивной (150,0 мкг/сут). От радикального лечения в настоящее время принято решение воздержаться.

Ребенок угрожаем по развития узлового зоба, рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение: Проведение молекулярно-генетического исследования детям с увеличенным объемом щитовидной железы в раннем возрасте и отягощенной наследственностью позволит установить клинический диагноз, определить оптимальную тактику наблюдения и ведения пациентов.

Учитывая выявленную компаунд-гетерозиготную мутацию у мальчика, наличие гиперплазии щитовидной железы без нарушения функции и увеличения уровня антител у родственников первой линии родства, необходимо проведение обследования родственников ребенка (сегрегационный анализ).

Ключевые слова: Врожденный гипотиреоз, поздняя диагностика, дисгормональный зоб, ген ТРО.

Контактное лицо: Чиклаева Ольга Александровна, ведущий научный сотрудник, врач-детский эндокринолог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Телефон: +7 (916) 129 89 82

E-mail: oac99@endocrinentr.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-108>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ

Т.В. Чубаров, О.Г. Шаршова, О.А. Жданова, А.Д. Белянская, А.Ю. Зыбенко, Е.Е. Смыкова

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж

Введение. Дефицит лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях. ЛКЛ является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме липидов, содержится в лизосомах почти всех клеток организма, за исключением эритроцитов. При дефиците фермента ЛКЛ не происходит расщепления эфиров холестерина и триглицеридов, печень производит больше холестерина липопротеинов низкой плотности, избыток липидов накапливается в тканях по всему организму, вызывая нарушения в работе органов. Дефицит ЛКЛ у младенцев имеет быстро прогрессирующее течение и может привести к раннему летальному исходу (как правило уже к 4 месяцу жизни), а у детей старшего возраста и взрослых имеет медленный прогресс, приводящий к поражению печени, вплоть до печеночной недостаточности, и смерти от осложнений.

Клинический случай. Пациентка С., 12 лет. Из анамнеза: Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных самостоятельных родов, вес при рождении 3200 г, длина 54 см, грудное вскармливание до 1 года, прикорм с 6 мес. Родители молодые, соматически здоровы; не состоят в родстве. В 8 лет обратились к педиатру в связи с болями в коленных суставах в течение месяца, возникающими при физической нагрузке, присоединением отечности, болезненности в левом коленном суставе с ограничением движения в нем. Симптомы купировались в течении нескольких дней при приеме ибупрофена, расценены как артралгии на фоне диспластического синдрома. В 10 лет появились жажда, полиурия, диагностирован сахарный диабет 1 типа, при обследовании выявлено повышение уровня холестерина до 10,3 ммоль/л, триглицеридов до 13,17 ммоль/л. Подобрана дозировка инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме.

Материалы и методы: для подтверждения диагноза определена активность кислой липазы в пятнах высушенной крови и выполнен анализ гена методом массового параллельного секвенирования на приборе Illumina.

Результаты исследования: Активность кислой липазы при измерении в сухих пятнах крови резко снижена - 0,01 (норма 0,16 - 1,8 нМ/час/пятно). Референсная последовательность генома человека - hg19. Интегральная оценка покрытия по всем целевым генам составляет 97,5%. Ген LIPA «покрыт» полностью. В экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена NM_000235.4:c.894G>A в гомозиготном состоянии, глубина покрытия точки x906). Популяционная частота альтернативного аллеля (MAF) по данным базы gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1) составляет 0,0009. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности приводит к повреждению сайта сплайсинга и описан в базе данных по мутациям человека HGMD как патогенный (CS951467). При проведении ультразвукового исследования и эластографии печени выявлен стеатоз в фазе стеатогепатита с минимальным цитолизом без холестаза. Уровень холестерина в пределах верхней границы нормы (7,5 ммоль/л). Конкурирующее заболевание сахарный диабет 1 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0% текущий 5,4%, без выявленных осложнений, находится на помповом режиме инсулинотерапии, уровень гликемии в пределах целевых значений.

Заключение. Пациент в настоящее время в ферментозаместительной терапии не нуждается, но диагностика дефицита лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) позволяет нам отслеживать необходимые показатели в динамике, чтобы своевременно назначить данную терапию.

Контактное лицо: Чубаров Тимофей Валерьевич, д.м.н., главный врач, директор Эндокринологического центра Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Телефон 8 (910)-248-77-38

E-mail: chubarov25@yandex.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-109>

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ИНСТИТУТА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ПО ДАННЫМ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2023 Г.

Чугунов И.С.¹, Калинин Н.Ю.¹, Колодкина А.А.¹, Нагаева Е.В.¹, Бровин Д.Н.¹, Зарецкая А.А.¹, Еникеева С.Р.¹, Вагина Т.А.¹, Викулова О.К.¹, Безлепкина О.Б.¹, Мокрышева Н.Г.¹

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

ВВЕДЕНИЕ: Ежегодно в институт детской эндокринологии (ИДЭ) ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за специализированной медицинской помощью в условиях стационара обращается более 5500 пациентов, из которых 4,5-5% составляют дети с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН). ВДКН — группа врожденных орфанных заболеваний, обусловленных дефектами ферментов или транспортных белков, задействованных в стероидогенезе. Заболеваемость ВДКН, ассоциированная с дефицитом 21-гидроксилазы, составляет 1 случай на 9 600 новорожденных в РФ. Частота других более редких форм заболевания не установлена.

ЦЕЛЬ: Изучить данные госпитализированных в ИДЭ НМИЦЭ детей с ВДКН с 2015 по 2023 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Объект исследования – база данных ИДЭ. Для ретроспективного анализа использовалась специально разработанная анкета (эндокарта), включавшая в себя 85 параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Проанализированы сведения о 836 детях (221 мальчик и 615 девочек) с установленным диагнозом ВДКН из 8 федеральных округов (79 регионов) РФ и стран СНГ (Казахстана и Киргизии). Результаты представлены в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 7 лет [2,1;13,5]. За период наблюдения в ИДЭ выявлялись все известные в настоящее время формы заболевания, их распределение представлено в таблице 2.

Частота встречаемости дефицита 21-гидроксилазы (ген *CYP21A2*) составила 94,4 % (789 пациентов). Редкие формы ВДКН встречались у 46 пациентов (5,6%).

Среди детей с дефектом гена *CYP21A2* сольтеряющая форма заболевания выявлялась чаще всего (629 пациентов, 79,7%), реже наблюдались простая вирильная и неклассическая форма (95 пациентов, 12,1% и 65 пациентов, 8,2 % соответственно).

Таблица 1. Количество детей с ВДКН, распределение по федеральным округам РФ

Округ	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	СНГ
Количество	273	48	79	77	121	89	57	88	4

Таблица 2. Распределение по формам ВДКН

Форма (ген)	n	% от общего количества
Дефицит 21-гидроксилазы (<i>CYP21A2</i>)	789	94,4%

Дефицит 11 β -гидроксилазы (CYP11B1)	24	2,9 %
Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (HSD3B2)	10	1,2%
Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17A1)	6	0,7%
Дефицит 11 α -гидроксилазы (CYP11A1)	3	0,4%
Липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефект STAR)	2	0,2%
Дефицит оксидоредуктазы (POR)	2	0,2%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: благодаря уникальным клинико-диагностическим возможностям за анализируемый период в ИДЭ накоплен опыт верификации и лечения детей со всеми формами ВДКН, описанными в литературе, в том числе самыми редкими.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, орфанные заболевания, эндокарта.

Контактное лицо: Зарецкая Анна Александровна, врач-ординатор-детский эндокринолог, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

Телефон: +7 (992)-221-91-94

E-mail: zaretskaiaaaa@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-110>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА ОБУСЛОВЛЕННАЯ, 3-М СИНДРОМОМ 2-ГО ТИПА (МУТАЦИЯ ГЕНА *OBSL1*)

И.С. Чугунов, О.Г. Галда

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

Ведение: 3-М синдром (назван по общему инициалу описавших его исследователей: Миллер Д, МакКьюсик В.А., Мальво П.)-редкое аутосомно-рецессивное заболевание (в настоящее время описано около 200 случаев (OMIM#273750), характеризующееся экстремальной пре- и постнатальной задержкой роста (SDS роста -5- -6), скелетными аномалиями (длинные тонкие кости с диафизарными сужениями и расширенными метафизами, высокие тела позвонков, широкая грудная клетка, клинодактилия пятых пальцев, кифосколиоз, гиперлордоз, крыловидные лопатки), фенотипическими особенностями (крупная голова, лицо треугольной формы с узким подбородком и широкой уплощенной спинкой носа, короткая шея, выступающие, «мясистые пятки», пятки) при сохранном интеллекте. У мальчиков при 3М-синдроме может встречаться гипергонадотропный гипогонадизм, олигозооспермия, гипоспадия.

3М синдром вызывается вариантными заменами в генах: *CUL7* (1 тип), *OBSL1*(2 тип) и *CCDC8*(3 тип). Патогенные варианты в гене *CUL7* являются наиболее частыми и встречаются приблизительно в 70 % случаев, в гене *OBSL1* в 10-15 %, на *CCDC8* гена приходится менее 5% случаев заболевания. Ген *OBSL1* (2q35), имеющий 22 экзона кодирует белок, связывающий внутренний цитоскелет с клеточной мембраной, вызывая нарушения клеточной пролиферации.

Описание клинического случая: Пациентка Я., наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 6 месяцев. Известно, что девочка была рождена в близкородственном браке (родители троюродные брат и сестра) от 2 беременности, 2 родов в срок. Внутритрубно было диагностировано укорочение трубчатых костей и гипоплазия костей носа. Масса при рождении 2380 гр. (SDS массы тела -2.97), рост при рождении: 42 см (-4.71). После рождения был диагностирован врожденный вывих бедра. С рождения отмечалась низкая скорость роста: прибавка в росте за 1 год жизни составила 14 см.

Учитывая выраженную задержку роста и фенотипические особенности (большая голова, короткая шея, треугольное лицо с узким подбородком и широкой уплощенной спинкой носа, укорочение грудной клетки, клинодактилия пятых пальцев, впалые надбровные дуги, «мясистые пятки») была неоднократно консультирована врачами-генетиками, с последующим проведением молекулярно-генетических исследований для исключения наследственных патологий скелета, ахондроплазии, синдрома Сильвера-Рассела- патогенных изменений не выявлено. Кариотип 46XX нормальный женский.

В возрасте 2 лет и 2 месяцев был взят биоматериал для проведения полногеномного секвенирования, по результатам которого в гене *OBSL1*(NM 015311.3) в 1 экзоне обнаружена вариантная замена с.655dup, p.Gln219ProfsTer35, ранее не описанная в литературе, приводящая к вставке 1 нуклеотида и сдвигу рамки считывания, в гомозиготном состоянии. По совокупности сведений, найденный вариант расценивается как вероятно патогенный. Учитывая, фенотипические особенности пациентки и результат молекулярно-генетического исследования, пациентки был установлен диагноз 3-М синдром 2-го типа.

При повторном обследовании в 3 года и 2 месяца отмечалась крайне выраженная задержка роста (74.2 см SDS роста: -6.09), низкая скорость роста (2.89 см/год). По данным проведенных исследований был выявлен нормальный уровень ИФР-1 54.31 нг/мл, отставание костного возраста на 1.5 года. Данных за нарушение тропных функций гипофиза не выявлено. С увеличения роста, пациентке была назначена терапия рекомбинантным гормоном роста в дозе 0.033 мг/кг/сут.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует одну из возможных причин крайне выраженной задержки роста у детей. При наличии у детей выраженной задержки роста, фенотипических особенностей, характерных для 3М-синдрома, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Терапия гормоном роста, в настоящий момент, одним из методов лечения, у пациентов с синдромом 3М.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания НИОКТР № 123021000045-4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-111>

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ В СОСТАВЕ СИНДРОМА ЖУБЕРТА 26 ТИПА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЦИЛИОПАТИЙ

А.В. Шадрина, А.А. Колодкина, А.В. Болмасова, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение

Цилиопатии – это группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная развитием генетически детерминированных дефектов строения ресничек.

Дефекты строения и функционирования ресничек лежат в основе широкого спектра различных заболеваний, характеризующиеся множеством симптомов, включающих дистрофию сетчатки, скелетные аномалии, а также дефекты периферической и центральной нервной системы.

Одним из заболеваний группы цилиопатий, является синдром Жуберта 26 типа, обусловленного мутацией в гене *KATNIP*, приводящей к нарушению функции белка катанина, отвечающего за регуляцию и стабилизацию микротрубочек, находящихся в составе первичных цилий, тем самым обуславливая нарушения процесса цилиогенеза.

Описание клинического случая

Пациент К., обследован в возрасте 4 лет 9 месяцев с жалобами на низкий рост, низкие темпы роста, левосторонний крипторхизм.

Ребенок родился с нормальными масса – ростовыми показателями (4270 г, 52 см). При рождении отмечался двусторонний крипторхизм, микропения, особенности фенотипа (плагицефалия, низкопосаженные ушные раковины). На 2-ые сутки жизни развились дыхательные нарушения - транзиторное тахипноэ новорожденных.

В возрасте 1 года выявлена колобома диска зрительного нерва слева. В дальнейшем отмечалась прогрессирующая задержка роста.

Учитывая низкий рост пациента, множественные стигмы дисэмбриогенеза, ЗПР, проведено полное экзомное секвенирование, по результатам которого выявлен гомозиготный вариант с.2373delC в гене *KATNIP*, патогенный ранее не описан.

По данным литературы мутации в данном гене приводят к развитию синдрома Жуберта 26 типа.

При эндокринологическом обследовании (4 г 9 мес.) выраженное отставание в физическом развитии: рост 89.9 см (-3.68 SDS), скорость роста 2,10 см/г (-4.28 SDS), вес 11.0 кг (-4.92 SDS), ИМТ 13.6 кг/м² (-1.93 SDS). Особенности фенотипа: выступающие лобные бугры, низкопосаженные ушные раковины, отсутствие верхних латеральных резцов, задержка роста, атаксия, микропенис и двусторонний крипторхизм.

По данным МРТ головного мозга - область гипофиза без патологии, умеренная гипоплазия червя мозжечка.

В отделении зафиксированы эпизоды гипогликемий до 2,9 ммоль/л.

В гормональном профиле низкий уровень ИПФР (8,9 нг/мл), низкий уровень Т4 св. (8,92 пмоль/л) на фоне нормального уровня ТТГ (3.695 мМЕ/л), пограничный уровень кортизола (293 нмоль/л), что в сочетании с гипогликемическими состояниями, наличием микропенис и крипторхизма, у ребенка с генетически подтвержденным синдромом Жуберта 26 типа, позволило диагностировать «Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм». Инициирована заместительная терапия рекомбинантным генноинженерным гормоном роста в стартовой дозе 0,025 мг/сут, левотироксином натрия в дозе 12,5 мкг/сут, гидрокортизоном в дозе 3,75 мг/сут - 7,2 мг/м²/сут (на фоне интеркуррентных инфекций).

Через 1,5 года терапии рГр прибавка в росте составила + 22,1 см, дельта SDS=2,73. Отмечается прогресс в психомоторном развитии, ребенок активен, общителен. Гипогликемий с момента начала терапии не зафиксировано.

Заключение

Синдром Жуберта относится к расширяющейся группе цилиопатий, поскольку он обусловлен мутациями более чем 40 генов, кодирующих белки, участвующие в работе первичной (неподвижной) реснички и базального тела реснички. Распространенность данного синдрома составляет 1.7 на 100000 детского населения.

Клинически отмечаются различные степени умственной отсталости, нарушение координации движений, гипотония, атаксию и глагодвигательную апраксию, фенотипические особенности. Тяжелые случаи данного заболевания могут проявляться нарушениями регуляции дыхания новорожденного (транзиторное тахипноэ), что наблюдалось у нашего пациента. По данным МРТ головного мозга одним из характерных симптомов является так называемый признак «коренного зуба», что объясняется агенезией или гипоплазией червя мозжечка.

В настоящее время существует довольно ограниченное представление о возможных механизмах возникновения эндокринных нарушений, в частности врожденного гипопитуитаризма, у пациентов с генетически обусловленными дефектами строения ресничек. продолжается поиск вероятных механизмов, а также генов, ответственных за нарушение закладки и функционирования гипоталамо-гипофизарной оси в результате генетически детерминированных дефектов строения ресничек.

Контактное лицо:

Шадрина А.В., врач-ординатор детский эндокринолог, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8(963)693-27-58

E-mail: jokkyfly@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-112>

СЛУЧАЙ АЛЬДОСТЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

А.В. Шадрина, А.А. Колодкина, С.Д. Михалина, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Введение

Первичный гиперальдостеронизм – патологическое состояние, обусловленное избыточной автономной продукцией альдостерона корой надпочечников, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипокалиемии в сочетании с низко-рениновой артериальной гипертензией.

В детском возрасте данное состояние возникает крайне редко в отличие от взрослых, и, как правило, причиной возникновения низкорениновой артериальной гипертензии служит двусторонняя гиперплазия надпочечников. В литературе имеются единичные описания альдостерон-продуцирующей аденомы в детском возрасте, что в свою очередь не позволяет оценить степень распространенности данной патологии среди детского населения.

Описание клинического случая

Пациентка К., 13 лет, поступила в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на повышение АД до 180 мм рт.ст. и головные боли около 3-х лет, последний год ребенок из-за постоянно плохого самочувствия не могла посещать школу. Известно, что после перенесенного в 10 лет COVID-19, стала отмечать частые эпизоды головных болей, головокружения, тошноты. Состояние расценивалось, как последствие перенесенной инфекции. В возрасте 11 лет обследована кардиологом, зафиксировано повышение АД до 137/100 - 160/110 мм рт.ст., назначена терапия эналаприлом, без эффекта. В дальнейшем к терапии был добавлен амлодипин также без эффекта. Неоднократно госпитализировалась в отделение кардиологии, но терапию так подобрать и не удалось.

При очередном обследовании в возрасте 13 лет: мочевина 2,0 ммоль/л, креатинин 47,6 мкмоль/л, хлор 103,5 ммоль/л, калий 2,94 ммоль/л, натрий 151,0 ммоль/л. Гормонов крови: АКТГ 52,0 пг/мл, кортизол 11,9 мкг/дл (6,2 - 19,4), кортизол в суточной моче 50,0 мкг/сут (4,3 - 176), метанефрин 140,4 мкг/сут (39-290), нормметанефрин 99,6 мкг/сут (53-290). Данных за гиперкортицизм и феохромоцитому получено не было.

По данным КТ почек и надпочечников - в проекции левого надпочечника выявлено образование размерами 15x14 мм, плотностью 8 ед НУ.

При поступлении в отделение: рост: 163 см SDS роста: 0.71, вес: 59.0 кг, SDS веса: 1.16, ИМТ: 22.2 кг/м², SDS ИМТ: 1.03.

Получала терапию лозартаном в дозе 25 мг/сут, калия и магния аспаргинат (158 мг + 140 мг), анаприлином - 10 мг/сут., без эффекта от проводимой терапии.

Отмечалось стойкое повышение АД до 180/110 мм рт.ст., головные боли, по результатам лабораторно-инструментальных исследований выявлена гипокалиемия 3,0 ммоль/л, низкий уровень ренина <0,5000 мЕд/л, гиперальдостеронемия до 2090 пмоль/л, что выявленным с образованием округлой формы с ровными четкими контурами, размерами 15x14x12 мм в области левого надпочечника по данным МСКТ надпочечников с контрастным усилением, позволило установлен диагноз «Первичный гиперальдостеронизм. Альдостерома левого надпочечника».

Принимая во внимание наличие осложнений основного заболевания (ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу, вторичная артериальная гипертензия 2 ст., признаки ремоделирования миокарда левого желудочка), по согласованию с кардиологом, инициирована патогенетическая терапия спиронолактоном с постепенным увеличением дозы до целевой (250 мг/сут). Терапия лозартаном, анаприлином отменена. Учитывая тенденцию к гипокалиемии, доза калия и магния аспаргината увеличена до 6 таблеток в сутки. Побочных эффектов от проводимой терапии выявлено не было (уровни мочевины и креатинина в пределах референсных значений). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации уровня калия и АД.

Основным методом лечения в данном случае послужила левосторонняя адреналэктомии, на фоне чего отмечалась нормализация давления и нивелирование симптомов первичного гиперальдостеронизма.

С целью уточнения генеза заболевания проведено молекулярно-генетическое исследования (полное секвенирование экзона) – дефектов не выявлено.

Заключение

Аденома надпочечника, как причина первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна) у детей, встречается крайне редко. Тем не менее, необходимо помнить об этом состоянии, что позволит избежать длительного течения гипертонии и осложнений заболевания.

Контактное лицо: Шадрина А.В., врач-ординатор детский эндокринолог, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», Москва, Россия.

Телефон: 8(963)693-27-58

E-mail: jokkyfly@gmail.com

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-113>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 4

Шайдуллина М.Р.^{1,2}

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Материалы и методы. Анализ клинического случая пациента с отражением особенностей течения редкого заболевания.

Результаты. Девочка, рожденная от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания, родов на сроке 35 недель, с массой 2470 г, длиной тела 48 см. С рождения наблюдалась офтальмологами с диагнозом: OD – гиперметропический астигматизм; OS – внутриутробный увеит, стадия ремиссии, микрофтальм, частичная осложненная катаракта, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки; кардиологами с диагнозом: ДМПП, ОО. В возрасте 2, 5 месяцев зарегистрированы судорожные пароксизмы с нарушением сознания, неврологом диагностировано: Перинатальное поражение головного мозга в форме 2хсторонней пирамидной недостаточности, однократный эпилептический припадок grand mal, назначена противосудорожная терапия люминалом, который ребенок принимал на протяжении месяца, пароксизмы не повторялись. На втором году жизни отмечается чрезмерная прибавка массы тела, которую родители связали с местным применением дексаметазона по назначению офтальмолога. С 3х летнего возраста – диспансерное наблюдение эндокринолога с диагнозом: Ожирение. Наследственность отягощена по ожирению, сахарному диабету 2 типа со стороны отца.

В 7 лет проведено комплексное обследование: выявлена артериальная гипертензия, инициирована гипотензивная терапия (эналаприл); диагностирован аутоиммунный тиреоидит (ТТГ 7,37 мМЕ/л, Т4 св. – 14,3 пмоль/л, антитела к ТПО 187,9 МЕ/мл; УЗИ щитовидной железы: объем 3,4 мл, гипозохогенная, рыхлая, гипозохогенные включения до 3 мм), назначен левотироксин натрия; впервые зарегистрировано нарушение углеводного обмена (оральный глюкозотолерантный тест – гликемия до нагрузки 4,4; через 60 минут – 11,43; через 120 минут – 7,55 ммоль/л, HbA1c 6,69%). Несмотря на возраст наличие ожирения (SDS ИМТ +2,6), отсутствие кетоза заставили расценить ситуацию как сахарный диабет 2 типа, был назначен метформин в стартовой дозе 500 мг в сутки. На протяжении последующих 2х лет наблюдения в связи с эпизодами декомпенсации диабета в виде стойкой гипергликемии натощак до 13,9 ммоль/л доза препарата была постепенно увеличена до 1500 мг в сутки. С 9 до 11 лет – показаний к коррекции режима приема сенситайзера к инсулину не регистрировалось (на фоне терапии гликемия в целевом диапазоне, HbA1c 5,5 - 6,5 %). В возрасте 11 лет параллельно с формированием вторичных половых признаков возникают жалобы на спонтанное снижение веса (SDS ИМТ +0,83), гипергликемию до 19 ммоль/л, появление очагов липоидного некробиоза. При обследовании – кетонурия, HbA1c 13,0%, Инсулин натощак 7,64 мМЕ/л, через 1 час после еды 19,63 мМЕ/л, С-пептид натощак 1,45 МЕ/мл, через 1 час после еды 2,67 МЕ/мл. Инициирована инсулинотерапия в дозе 0,5 Ед/кг в сутки, которая позволила контролировать сахарный диабет в течение 3х месяцев (HbA1c 5,5%). Однако на протяжении следующего полугодия - прибавка веса (SDS ИМТ +2,54), выход гликемии за пределы целевого диапазона (HbA1c 15%). Возобновление приема метформина, перевод на инсулинотерапию в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью носимого дозатора, увеличение дозы инсулина до 1,5 Ед/кг в сутки не позволяют добиться желаемого результата (HbA1c 8,2-11,5 %), в возрасте 14 лет верифицирована диабетическая нефропатия (стойкая микроальбуминурия до 33,4 мг/л при сохранной фильтрационной функции почек).

Ранняя манифестация ожирения и нарушений углеводного обмена на фоне отягощенной наследственности явились показанием для проведения молекулярно-генетического исследования (секвенирование экзома), в результате которого в гене MC4R (NM_005912.3) обнаружен ранее описанный при ожирении (OMIM:618406) с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования патогенный вариант (HG38, chr18:60371599delTC, c.750_751del) в гетерозиготном состоянии.

Заключение. Данный случай демонстрирует возможность серьезного нарушения углеводного обмена при дефекте гена MC4R.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, ген MC4R.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-127>

ЭНДОКРИНОПАТИИ В РАМКАХ ВРОЖДЕННОГО НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ IA ТИПА (СИНДРОМА ЖАКЕНА)

Шайдуллина М.Р.^{1,2} Шакирова А.Р.¹ Сагеева Г.И.¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель. Изучение эндокринопатий, входящих в синдром Жакена

Материалы и методы. Анализ опыта ведения пациентов с врожденным нарушением гликозилирования Ia типа (синдрома Жакена).

Результаты. Под наблюдением с находились 4 ребенка с данной патологией.

Пациент 1. У девочки с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в раннем неонатальном периоде зафиксированы гликемия

2,9 ммоль/л, повышение уровня трансаминаз (АЛТ/АСТ 132,5/118,6 ЕД\л). В возрасте 5 месяцев – обращение за медицинской помощью в связи с кашлем, субфебрилитетом. Задержка темпов психо-моторного развития, дефицит питания (вес 4400 г), многократный жидкий стул на протяжении длительного времени, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия послужили поводом для госпитализации, в результате обследования выявлено: признаки гидроперикарда, асцита и гепатомегалии по данным УЗИ, гипопроотеинемия 40,1 г/л, симптомы цитолиза (АЛТ/АСТ 132,5/118,6 Ед/л), изменения в коагулограмме (антитромбин III-23,8%, протеин С 7,8%, D-димер 3,4 мкг/мл). Гипогликемия 1,44 ммоль/л потребовала оценки эндокринного статуса: ТТГ 1,6 мМЕ/л, Т4 7,5 пмоль/л, инсулин 7,74 мМЕ/л, С-пептид 6,25 нг/мл, кортизол 567 нмоль/л. Иницирована терапия диазоксидом (эугликемия достигнута на дозе 7 мг/кг в сутки), левотироксином натрия в дозе 12,5 мкг в сутки (с последующей титрацией до 50 мкг). Сочетание врожденного гиперинсулинизма и гипотироксинемии с энтеропатией, коагулопатией, поражением печени заставило предположить у ребенка синдромальный вариант патологии, характерный фенотип (необычное отложение жира в области бедер, наружных частей ягодиц, утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» на нижних конечностях, инвертированные соски) навели на мысль о врожденном нарушении гликозилирования. Диагноз подтвержден аномальным спектром трансферринов крови и наличием патогенных вариантов гена *PMM2* в гетерозиготном состоянии. В связи с неэффективностью предшествующей терапии в отношении энтеропатии был назначен соматостатин 30 мкг/кг в сутки, через 2 недели после отмены зарегистрировано стойкое снижение уровня кортизола крови (20-34 нмоль/л) при нормальных показателях АКТГ и ренина плазмы. Потребность в заместительной терапии гидрокортизоном сохраняется на протяжении последующих 5 лет наблюдения. Пациент 2. У девочки от доношенной беременности с малыми по отношению к гестационному возрасту весо-ростовыми показателями, серьезным нарушением кишечного всасывания, гипопроотеинемией, задержкой жидкости, симптомами цитолиза выявлена гипотироксинемия при нормальном уровне ТТГ, начата коррекция. С учетом особенностей фенотипа кровь пациентки направлена для анализа гена *PMM2*, результат, подтверждающий наличие синдрома Жакена у ребенка, получен после его смерти от остро развившейся тампонады сердца на фоне гидроперикарда.

Пациент 3. Мальчик, рожденный в срок с признаками ЗВУР, микропенисом и двусторонним крипторхизмом, демонстрировал значительное отставание темпов психо-моторного развития, нарушение функции кишечника, эпизоды повышения уровня трансаминаз. При обследовании выявлена гипотироксинемия при нормальном ТТГ, назначен левотироксин натрия. В возрасте 3х месяцев исследован уровень гонадотропных гормонов – ЛГ менее 0,1 МЕ/л, ФСГ 0,3 МЕ/л. Старший брат ребенка имел подобную клиническую картину и погиб в возрасте 1,5 лет. Отягощенная наследственность, комбинация симптомов гипогонадизма и гипотироксинемии с соматической патологией навели на мысль о врожденном нарушении гликозилирования, диагноз был подтвержден результатами секвенирования гена *PMM2*.

Пациент 4. У девочки, рожденной в асфиксии на сроке 37 недель с массой тела 3900 г и длиной 54 см, с врожденными тромбоцитопенией и пневмонией, повышением уровня трансаминаз, коагулопатией и сохраненными тиреоидной и адреналовой функциями зарегистрирована персистирующая неонатальная гипогликемия и доказано наличие врожденного гиперинсулинизма. Иницирована терапия диазоксидом, целевые параметры достигнуты на дозе 6,2 мг/кг в сутки. Характерный фенотип позволил заподозрить синдром Жакена, который в последующем был верифицирован результатами молекулярно-генетического исследования. На третьем месяце жизни манифестирует и быстро прогрессирует вплоть до развития динамической кишечной непроходимости и гипопроотеинемических отеков энтеропатия. Предпринятые попытки назначения соматостатина не дают ожидаемого эффекта. В возрасте 4 месяцев зарегистрирована гипотироксинемия (4,3 пмоль/л) при нормальном ТТГ (1,24 мМЕ/л), назначен левотироксин натрия. Уровень кортизола все время наблюдения оставался в диапазоне 580-690 нмоль/л. Ребенок погиб в возрасте 7 месяцев на фоне полиорганной недостаточности вследствие тяжелой сочетанной соматической патологии.

Выводы. В симптомокомплекс синдром Жакена входят такие эндокринопатии как гипотироксинемия, врожденный гиперинсулинизм, гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипокортицизм.

Ключевые слова: врожденные нарушения гликозилирования, синдром Жакена, врожденный гиперинсулинизм, гипотироксинемия, энтеропатия, коагулопатия

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-126>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ БАРДЕ-БИДЛЯ

Автор: Е.В. Щедрова^{1,2}, соавторы: В.В. Туз¹, О.В. Макина²

¹ ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль

² ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Введение. Синдром Барде–Бидля – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий. К типичным проявлениям синдрома Барде–Бидля относятся пигментная дегенерация сетчатки, ожирение, полидактилия, гипогонадизм, структурные аномалии почек, задержка психоречевого развития, умственная отсталость.

Ключевые слова: ожирение, синдром Барде–Бидля.

Материалы и методы. Мальчик с раннего возраста на Д-учете у кардиолога с диагнозом: ВПС: ДМЖП, НКО. Избыток массы с раннего возраста. В течение последних трех лет жизни прогрессивно снижается острота зрения. С данными жалобами обращались к офтальмологу, неврологу. Проведены дополнительные методы обследования. Выставлен диагноз: частичная атрофия зрительного нерва, неясной этиологии. Успеваемость в школе снижается, что связывают с прогрессирующим ухудшением зрения. По данным объективного осмотра обращает на себя внимания морбидное ожирение (ИМТ +4,75), задержка полового развития (по Танеру Ах1Р1Те1Рe1), гипогенитализм, патология органов зрения (расходящееся содру-

жественное косоглазие, горизонтальный нистагм), отставание в умственном развитии. По результатам лабораторных и инструментальных методов исследования выявлены: нарушения углеводного обмена: гипергликемия, гиперинсулинемия. Специфические островковые антитела не обнаружены. Нарушение жирового обмена: дислипидемия. По данным УЗИ органов брюшной полости: жировой дистрофии печени, диффузные изменения поджелудочной железы. Учитывая полиморфизм клинических проявлений, прогрессирование симптомов, ребенок направлен в НИИЦ Эндокринологии для проведения молекулярно-генетического исследования с целью исключения синдромального ожирения. По результатам молекулярно-генетического исследования. В гене BBS1 в 5 экзоне обнаружен вариант ((HG38, chr11:66515586G>A, c.479G>A) в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант был ранее описан как патогенный. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене BBS1 описаны при синдроме Барде-Бидля с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Результаты. На основании клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетического исследования ребенку выставлен клинический диагноз: Синдром Барде-Бидля: Сахарный диабет 2 типа. Ожирение морбидное. Частичная атрофия зрительного нерва. Врожденный порок: ДМЖП, НК 0. Неалкогольная жировая болезнь печени. Дислипидемия. Задержка умственного развития. Гипогонадизм.

Заключение: В настоящее время при этом заболевании применяется дорогостоящий препарат «Сетмеланотид», который можно получить при поддержке благотворительного фонда «Круг Добра». Ведущая роль направлена на борьбу с ожирением и его осложнениями. В настоящее время большую проблему для пациентов с синдромом Барде-Бидля представляет патология органов зрения. По данным литературы у 98% пациентов развивается слепота. Таким образом Синдромом Барде-Бидля редкое генетическое заболевание, имеет ряд клинических особенностей (плейотропность и вариабельность), что обуславливает трудность диагностики. Требуется мультидисциплинарный подход и молекулярно-генетическое исследование на ранних этапах диагностического поиска.

Контактное лицо: Щедрова Елена Валентиновна, врач-детский эндокринолог.

ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» Ярославль, Россия.

Телефон: +7 (920) 654-51-66

E-mail: babuninaelena@mail.ru

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-121>

КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ СИНДРОМА МАККЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА

Эгамбердиева М.Р., Султанова Ш.Т., Азимова Ш.Ш., Ганиева Ч.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: Синдром МОБ, преждевременное половое созревание, фиброзная дисплазия костей, гиперпигментация, Синдром Маккьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ) – редкое генетическое заболевание, которое сопровождается тремя основными синдромами - преждевременное половое созревание, полиоссальная форма фиброзной дисплазии костей и гиперпигментации по типу «кофе с молоком». МОБ возникает из-за соматических постзиготических активирующих мутаций в гене GNAS, что приводит к усилению передачи сигналов белка Gsα и автономной пролиферации клеток, повышая секрецию гормонов. Это заболевание вызывает нарушения в костной ткани, приводя к фиброзной дисплазии.

В консультативную поликлинику нашего Центра обратилась девочка с жалобами на увеличение молочных желез и кровянистые выделения из влагалища. Из анамнеза: ребенок от неродственного брака.

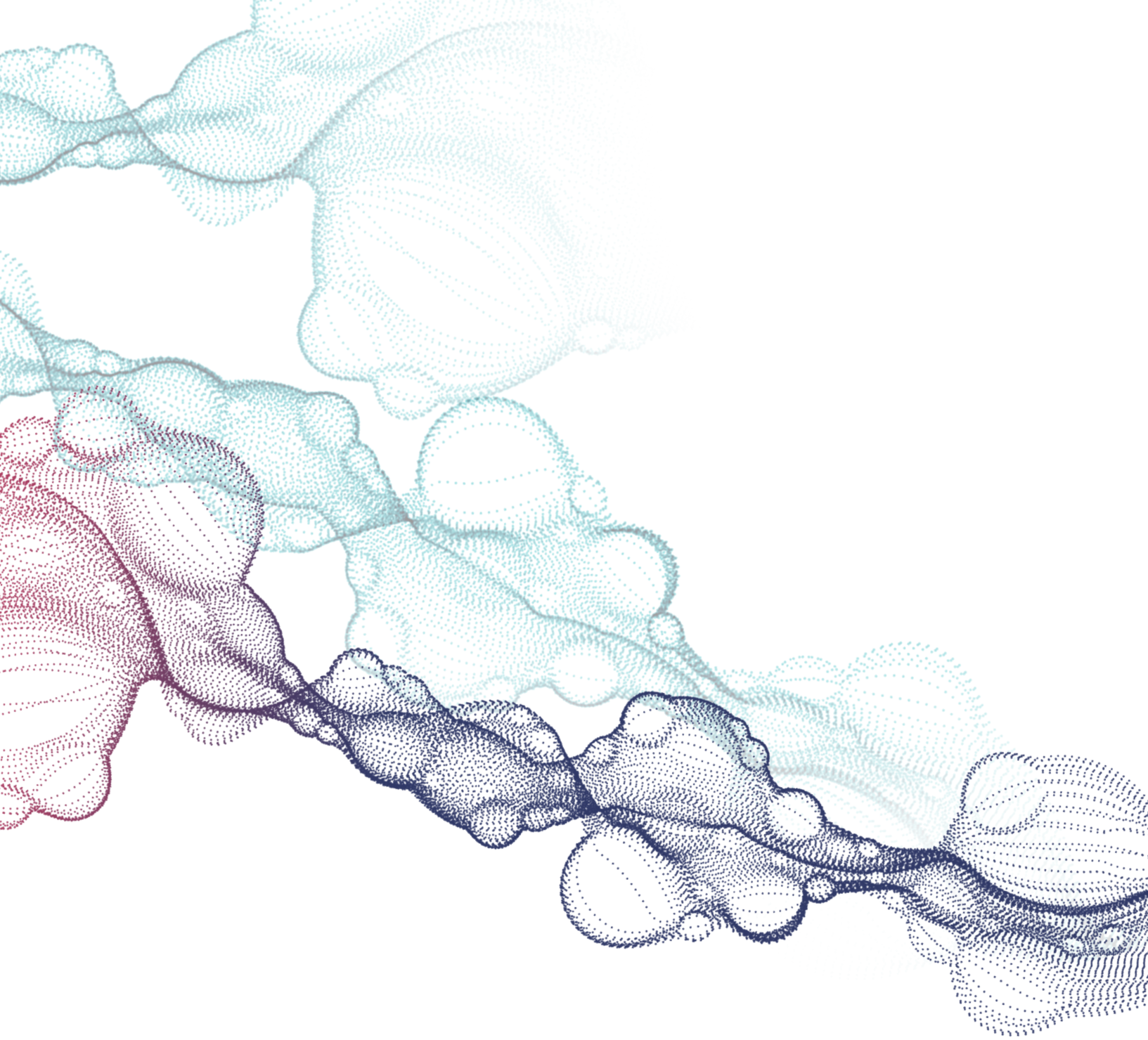
При объективном осмотре: Хронологический возраст 3 года 2 мес., Рост 95 см – (SDS= + 0,3), Вес 14 кг -(SDS=0,08). Наличие множественных светло-коричневых пятен с неровными контурами на теле. Вальгусная деформация большеберцовых костей небольшой степени. Половое развитие: Ах0Рх0Ма2Menses кровянистые выделения

Лабораторные исследования: ЛГ: 0,33 мМЕ/мл (норма: 2,4-12,6 мМЕ/мл),ФСГ: 0,30 мМЕ/мл (норма: 3,5-12,5 мМЕ/мл),- Эстрадиол: 3206 пмоль/л (норма: 73-308 пмоль/л), Пролактин: 492,7 мкМЕ/мл (норма: 57-413 мкМЕ/мл),Тиреотропный гормон (ТТГ): 2,1 мкЕД/мл (норма: 0,3-4,5мкЕД/мл), Свободный тироксин (Т4): 11,2 пг/мл (норма: 8,9-17,2 пг/мл). Биохимические анализы: ЩФ: 1966 U/L (норма: 0-644 U/L), Са: 2,2 ммоль/л (норма: 2,5-3 ммоль/л), Р: 1,8 ммоль/л (норма: 1,29-2,26 ммоль/л). Инструментальные исследования: УЗИ органов малого таза: фолликулярная киста правого яичника, размер 66,7x58,9 мм.МРТ головного мозга: картина фиброзной дисплазии костей черепа.

Рентген кисти рук: костный возраст соответствует 4-4,5 годам (опережение на 1.2 года).Рентген нижних конечностей: вальгусное искривление 3 степени.

Исходя из комплексного анализа результатов объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований, был установлен диагноз Синдрома Маккьюна-Олбрайта-Брайцева. Применение Тамоксифена в дозе 5 мг в сутки в течение 1 месяца привело к значительному улучшению состояния: уровень эстрадиола снизился до 18,35 пмоль/л (в 178 раз), размеры фолликулярной кисты яичника уменьшились до 33x24 мм (в 2 раза), а также отмечено уменьшение размеров молочных желез. Представленный случай подчеркивает важность раннего выявления синдрома МОБ и комплексного подхода к его лечению. Использование тамоксифена может оказаться эффективным в контроле клинических проявлений данного синдрома. Сложность диагностики и лечения синдрома МОБ акцентируется данным клиническим случаем, где отмеченные симптомы соответствуют характерным проявлениям этого редкого генетического заболевания. Важность медицинского вмешательства, включая тщательный мониторинг и эффективное лечение, подчеркивается как ключевой аспект для предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациента.

<https://doi.org/10.14341/EOAP2024-114>



Сайт ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
endocrincentr.ru

Страница мероприятия
clck.ru/39c2s4

Контактная информация
info@endo-event.ru