

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией И.И. Дедова, В.А. Петерковой

АТЛАС

2-е издание, переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Участники издания	6
Список сокращений и условных обозначений	7
1. Врожденный гипотиреоз (О.А. Чикулаева, О.Б. Безлепкина)	9
2. Диффузно-токсический зоб (болезнь Грейвса) (О.А. Чикулаева, О.Б. Безлепкина)	14
3. Сахарный диабет 1-го типа (Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов, Е.В. Титович)	18
4. Сахарный диабет 2-го типа в детском возрасте (Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов)	39
5. Моногенные формы сахарного диабета (Л.И. Зильберман, Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов)	43
6. Соматотропная недостаточность (О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева)	63
7. Синдромальная низкорослость (Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева)	74
8. Задержка внутриутробного развития (Е.В. Нагаева)	95
9. Остеохондродисплазии (Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева)	99
10. Преждевременное половое развитие (М.А. Карева)	111
11. Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) (М.А. Карева, И.С. Чугунов)	117
12. Гипогонадизм (М.А. Карева)	123
13. Синдром Клайнфельтера (Н.Ю. Калинин, И.С. Чугунов)	126
14. Синдром Кальмана (Н.Ю. Калинин, И.С. Чугунов)	129
15. Гинекомастия (Н.Ю. Калинин, М.А. Карева)	132
16. Синдром резистентности к андрогенам (А.А. Колодкина)	136
17. Дефицит 5-альфа-редуктазы (А.А. Колодкина)	140
18. Болезнь Иценко–Кушинга (Н.А. Стребкова)	144
19. Феохромоцитома (Н.Ю. Калинин)	150
20. Гиперальдостеронизм (Н.Ю. Калинин)	154
21. Гиперинсулинизм (М.А. Меликян)	157
22. Гиперпаратиреоз (Е.М. Орлова)	162
23. Множественная эндокринная неоплазия (Е.М. Орлова)	165
24. Гипопаратиреоз (Е.М. Орлова)	169
25. Хроническая надпочечниковая недостаточность (Е.М. Орлова)	174
26. Полигландулярные синдромы (Е.М. Орлова)	181
27. Соматотропинома (СТГ-секретирующая аденома гипофиза) (Н.А. Стребкова)	189

28. Пролактинома (пролактин-секретирующая аденома гипофиза) (<i>Н.А. Стребкова</i>)	191
29. Краниофарингиома (<i>Н.А. Стребкова</i>)	193
30. Рахитоподобные заболевания (<i>А.Н. Тюльпаков,</i> <i>Н.Ю. Калининченко, К.С. Куликова</i>)	196
31. Ожирение (<i>П.Л. Огороков, О.В. Васюкова</i>)	205
32. Синдром Прадера–Вилли и другие редкие формы ожирения (<i>Е.А. Богова</i>)	212
33. Функциональные и лабораторные тесты (<i>М.А. Карева</i>)	227
Литература	244
Предметный указатель	245

5. МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Моногенные формы СД обусловлены мутациями в различных генах, контролирующих развитие и функцию β -клеток, а также действие инсулина на органы-мишени.

Неонатальный СД (НСД)

Клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с манифестацией в возрасте до 6 мес.

Частота

1 на 300 000–500 000 новорожденных.

Этиология

- ♦ Аномалии импринтинга в локусе 6q24 — нарушение созревания панкреатических β -клеток.
- ♦ Активирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* — нарушение секреции инсулина вследствие дисфункции АТФ-зависимых калиевых каналов.
- ♦ Нарушение развития или полное отсутствие поджелудочной железы или островковых клеток и др.

Клиническая картина

Острая манифестация СД, часто с кетозом, у детей до 6 мес.

Формы:

- ♦ транзиторная;
- ♦ перманентная;
- ♦ DEND-синдром (**D**evelopment delay, **E**pilepsy, **N**eonatal **D**iabetes) — НСД, задержка интеллектуального развития, эпилепсия и проявления внутриутробного диморфизма.

Лечение

- ♦ Инсулиноterapia в интенсифицированном режиме, предпочтительно с помощью инсулиновой помпы.
- ♦ При определенных мутациях в генах *KCNJ11* и *ABCC8* — препараты сульфонилмочевины.

Профилактика

Семейное консультирование.

IPEX-синдром (FOXP3)

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked) — иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия, X-сцепленная: НСД, колит, хроническая диарея с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, экзема, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, частые инфекции. Большинство детей умирают на первом году жизни от тяжелого сепсиса. В некоторых подобных случаях описана атрофия островков Лангерганса.

NDH-синдром

Этиология

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

Клиническая картина

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

Лечение

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

MODY тип диабета

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

Частота

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

Этиология

Мутации в генах, приводящие к дисфункции β -клеток: гликолитический фермент глюкокиназы (GCK); гены, кодирующие факторы транс-

крипции, — печеночные ядерные факторы HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β ; инсулиновый промоторный фактор (IPF1) и др.

Клиническая картина

- ◆ В большинстве случаев — умеренная гипергликемия натощак (5,5–8 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетия. При оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ) — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — в пределах нормы или слегка повышен.
- ◆ Симптомы заболевания чаще отсутствуют.
- ◆ Диагноз может быть установлен в любом возрасте.
- ◆ Отягощенная наследственность: родители с известными нарушениями углеводного обмена (СД, НТГ, нарушение гликемии натощак — НГН) либо требуется их активное обследование (ОГТТ). Характерно наличие нескольких родственников с СД.

Диагностика

Верификация диагноза — молекулярно-генетическая.

Лечение

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

Осложнения

Частота специфических осложнений зависит от типа и степени компенсации.

Профилактика

- ◆ Своевременная диагностика.
- ◆ Адекватная терапия.
- ◆ Обследование родственников.

DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)

Тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением.

Этиология

Мутация в гене Вольфрамина (*WFS1*).

Клиническая картина

- ◆ Полная форма — СД (инсулинопотребный), несхарный диабет, атрофия зрительных нервов и сенсоневральная тугоухость, развивающиеся в течение первого-второго десятилетия жизни.

- ◆ Часто встречаемый компонент — поражение мочевыделительной (атония мочевыделительной системы) и центральной нервной систем (стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие), чаще диагностируемые в 3–4-м десятилетии.

Лечение

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

Синдром Альстрема

Тяжелое прогрессирующее заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем.

Распространенность

Менее 1:100 000.

Этиология

Мутация в гене *ALMS1*.

Клиническая картина

- ◆ Нистагм и светобоязнь (вследствие прогрессирующей дистрофии колбочек сетчатки) наблюдаются с 6-месячного возраста и прогрессируют до полной потери зрения во втором десятилетии жизни.
- ◆ Сенсоневральная тугоухость (обычно с 6 лет).
- ◆ Ранний дебют ожирения (к первому году жизни).
- ◆ СДс выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью после 10 лет.
- ◆ Кардиомиопатия в любом возрасте с возможным исходом в острую сердечную недостаточность.
- ◆ Патология печени, гиперлипидемия.
- ◆ Гипогонадотропный гипогонадизм.
- ◆ Нефропатия, развивающаяся к 16-летнему возрасту.

Лечение

- ◆ Препараты бигуанидов при сохранных функциях печени, при отсутствии должной компенсации заболевания — инсулинотерапия.
- ◆ Симптоматическое.

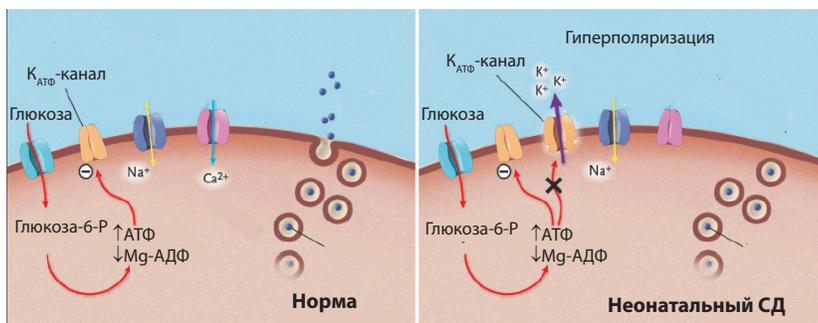
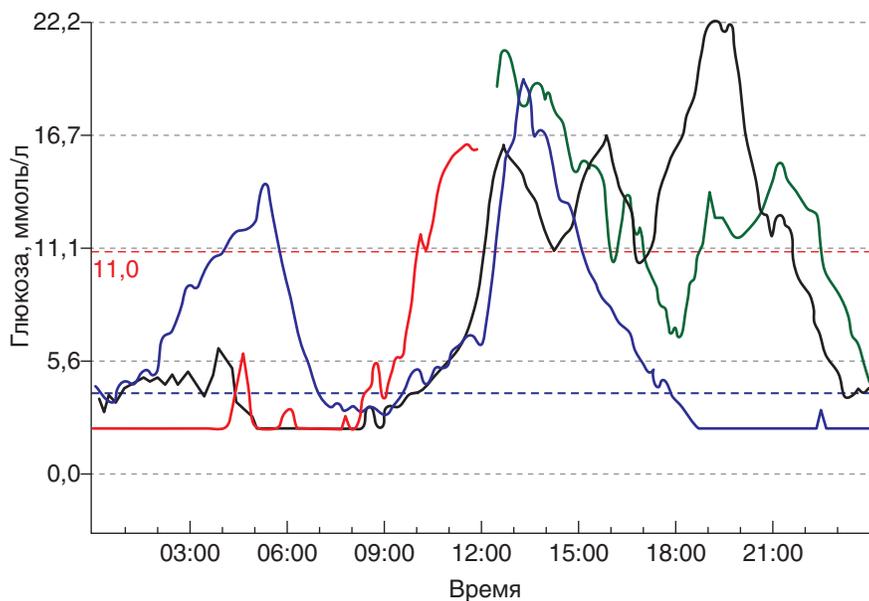


Рис. 5.1. Патогенез СД при дефектах в *KCNJ11*- и *ABCC8*-генах, кодирующих Kir 6.2- и SUR1-субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. Поступление глюкозы в клетку обеспечивается глюкозным транспортером. Далее глюкоза под влиянием глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Р), который в процессе гликолиза переходит в пируват, поступающий в митохондрии. Пируват метаболизируется до CO_2 и H_2O ; образующаяся при этом энергия используется для превращения АДФ в АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ у здоровых людей закрывает АТФ-зависимые калиевые каналы, происходят деполяризация мембраны и активация кальциевых каналов. В результате кальций входит в клетку, что активирует секрецию инсулина. При нарушении структуры Kir 6.2- и SUR1-субъединиц калиевые каналы остаются открытыми, независимо от наличия гипергликемии, что прекращает выделение инсулина β -клетками (по Gribble et Reimann, 2004, с изменениями)



а



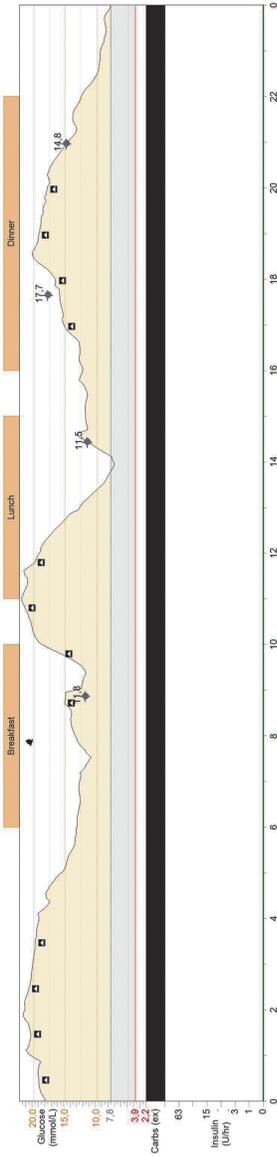
б

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



а

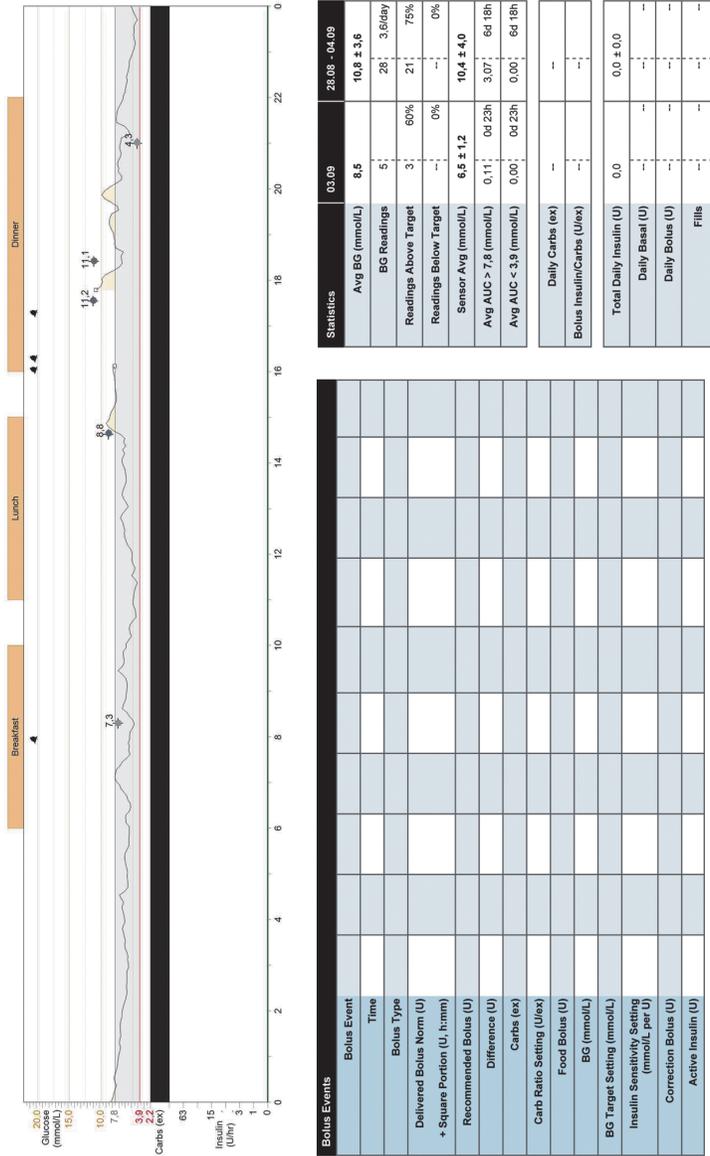
Рис. 5.3. Девочка 1,6 года, НСД с 2-недельного возраста (а). Мутация R201N в гене KCNJ11. В 1 год 7 мес: HbA_{1c} — 10,0% на терапии Новорапид* + Лантус* 7,5 Ед/сут (0,6 Ед/кг/сут). Переведена на терапию глибенкламидом — 1,2 мг/кг/сут (HbA_{1c} — 5,6%). Представлены данные CGMS до (б) и после (в) перевода на терапию препаратами сульфонилмочевины



Bolus Events		Statistics	
Bolus Event		Avg BG (mmol/L)	10.8 ± 3.6
Time		BG Readings	4
Bolus Type		Readings Above Target	100%
Delivered Bolus Norm (U)		Readings Below Target	0%
+ Square Portion (U, h:mm)		Sensor Avg (mmol/L)	10.4 ± 4.0
Recommended Bolus (U)		Avg AUC > 7.8 (mmol/L)	7.96
Difference (U)		Avg AUC < 3.9 (mmol/L)	0.00
Carbs (ex)			
Carb Ratio Setting (U/ex)			
Food Bolus (U)			
BG (mmol/L)			
BG Target Setting (mmol/L)			
Insulin Sensitivity Setting (mmol/L per U)			
Correction Bolus (U)			
Active Insulin (U)			
Daily Carbs (ex)			
Bolus Insulin/Carbs (U/ex)			
Total Daily Insulin (U)	0.0		0.0 ± 0.0
Daily Basal (U)	--		--
Daily Bolus (U)	--		--
Fills	--		--

Sensor trace BG reading Off chart Interrupted
 Basal Temp basal Bolus Pump rewind Suspend Low Suspend Exercise Glucose alert
 Linked BG Calibration BG Pump rewind Bolus Pump rewind Low Suspend Exercise Alarm

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



B

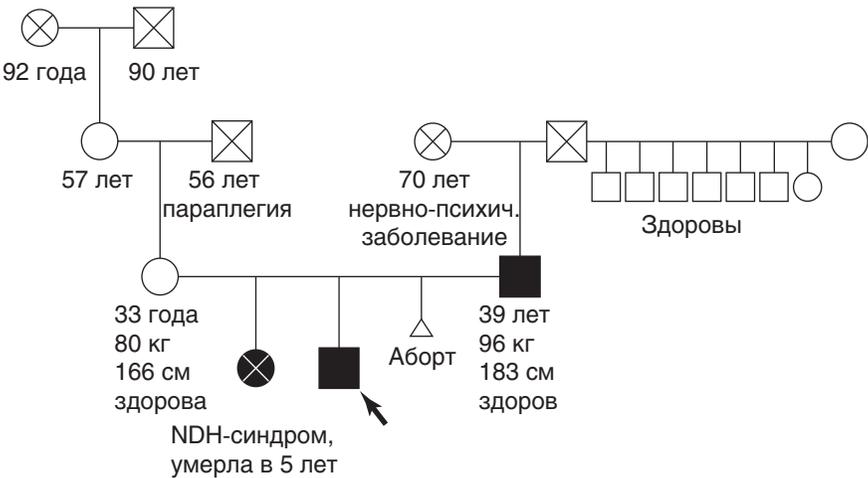
Рис. 5.3. Окончание. Гликемия по данным CGMS после назначения глибенкламида



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



а



б

Рис. 5.5. NDH-синдром у мальчика, 2 года 8 мес (а). НСД, врожденный гипотиреоз, гепатоспленомегалия, атония желчного пузыря, задержка психомоторного развития, правосторонний гемипарез, деформация черепа. Найдена мутация с1028insG в гене *GLIS3*.... (б)

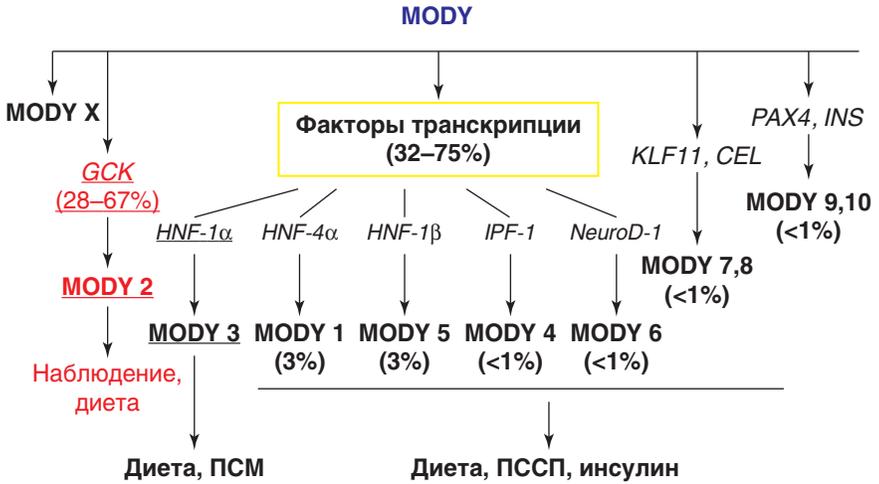


Рис. 5.6. Классификация MODY (ПСМ — производные сульфонилмочевины; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты)

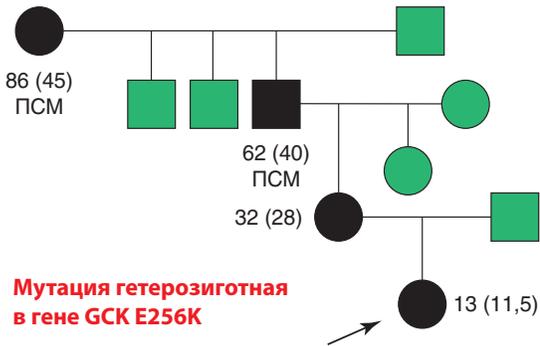


Рис. 5.7. Семья К. с MODY 2. Девочка 13 лет, НТГ и НГН с 11,5 лет, диагностика случайная в 7,5 лет, HbA_{1c} — 6,3–6,6%, диетотерапия. Мать 32 года, НТГ с 28 лет, HbA_{1c} — 6,1–6,5%, диетотерапия. Дедушка 62 года, ПССП



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



а



б

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

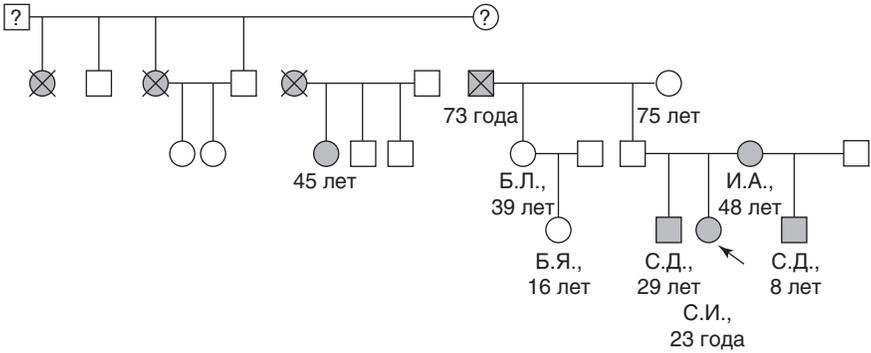
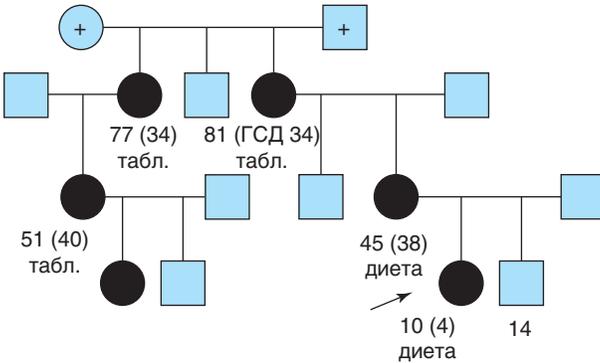


Рис. 5.10. Родословная семьи С. с MODY 2

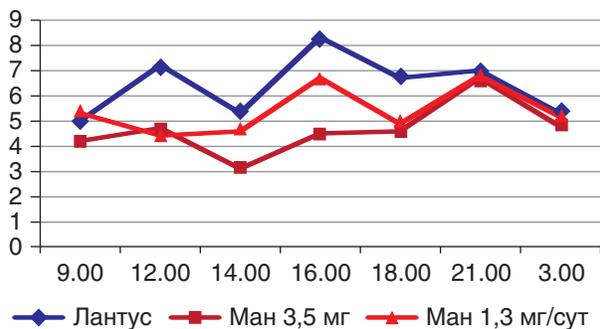


Мутация в 4 экзоне (P291fs) гена ядерного фактора гепатоцитов (HNF1α)

	0	60	120
Гликемия			
Пробанд	4,9	11,4	11,5
Мать	7,5	17,2	17,8
ИРИ			
Пробанд	10,0	15,6	10,9
Мать	4,7	26,0	20,7

ОГТТ — умеренное снижение секреции инсулина у матери и дочери

Рис. 5.11. Семья с MODY 3. Девочка 10 лет, диагностика случайная в 4 года (HbA_{1c} — 6,5%), диетотерапия. У матери диагноз установлен активно (после обследования ребенка), HbA_{1c} — 7,1%, жалобы на рецидивирующий кандидоз наружных половых органов, диетотерапия. У бабушки — гестационный СД в 34 года, с 52 лет — ПССП, с 71 года — инсулинотерапия



Гликемический профиль
при использовании разной терапии

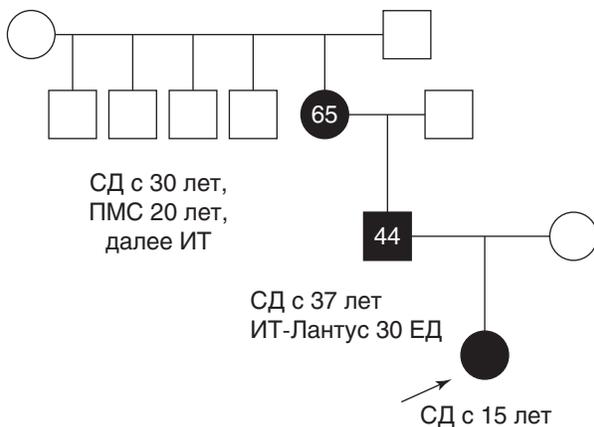
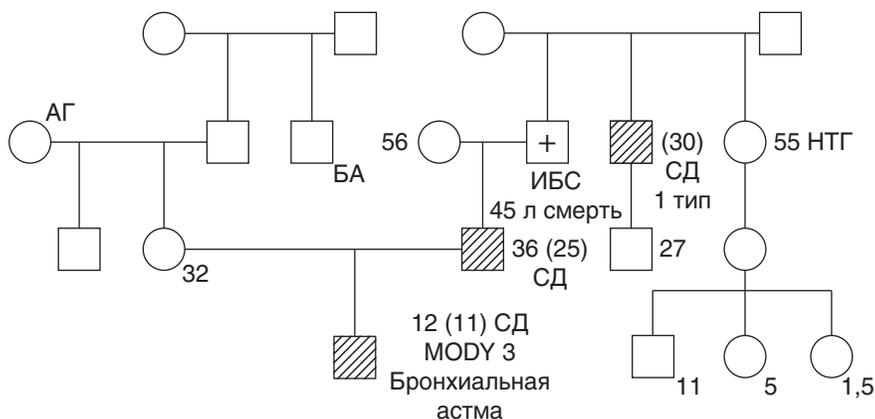


Рис. 5.12. Пациентка Ю., 20 лет, MODY 3. Диагностика СД в 16 лет, случайная (HbA_{1c} — 6,5%). Назначен инсулин Лантус^а в дозе 10 ЕД. Выявлена мутация D45fs в гене *HNF1A*. Успешный перевод с инсулина на препараты сульфонилмочевины осуществлен спустя 2 года. Отец от перевода на ПССП отказался



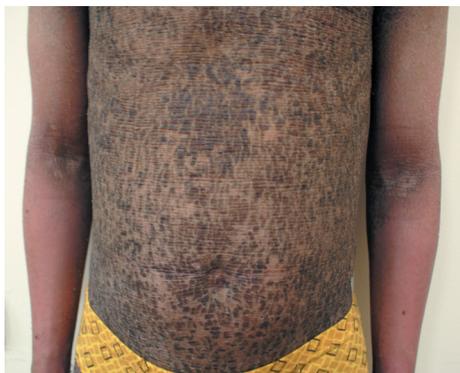
Уровень глюкозы, ИРИ,
С-пептида в условиях ОГТТ

Время, мин	Уровень гликемии, ммоль/л	ИРИ, Ед/л	С-пептид
0	7,7	4,7	2
30	12,0	14,0	2,7
60	16,0	20,5	3,5
90	17,4	27,7	5,5
120	17,0	23,0	5,6



Отсутствие гиперинсулинизма и инсулинорезистентности

Рис. 5.13. Больной Н., 12 лет, MODY 3 на фоне ожирения. Избыточный вес с 3 лет, гипергликемия натощак в 10 лет — 6,8 ммоль/л (диспансеризация), HbA_{1c} в 11 лет — 7,3%, диетотерапия без эффекта. HbA_{1c} в 12 лет на фоне ПССП (3,75 мг 2 р/сут) — 6,1%. У отца (37 лет) избыточный вес, СД с 26 лет (HbA_{1c} — 7,7%), принимает ПССП, с 32 лет — инсулинотерапия; осложнения — диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия (состояние после лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз). Выявлена гетерозиготная инсерция (ins 1 bp CCA — CCCA), приводящая к сдвигу рамки считывания: Pro 291 frame shift



а



б



в

Рис. 5.14. Сочетание двух редко встречающихся моногенных заболеваний — MODY 2 и врожденного ламеллярного ихтиоза (а–в)

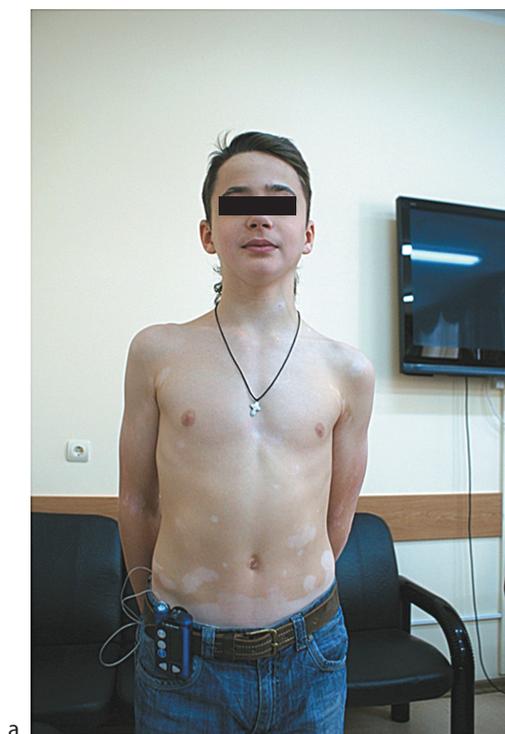


Рис. 5.15. Пациент Д., 13 лет. Аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа (СД 1-го типа, хронический аутоиммунный тиреоидит, витилиго, лактазная недостаточность, серопозитивность по целиакии) (а–б)

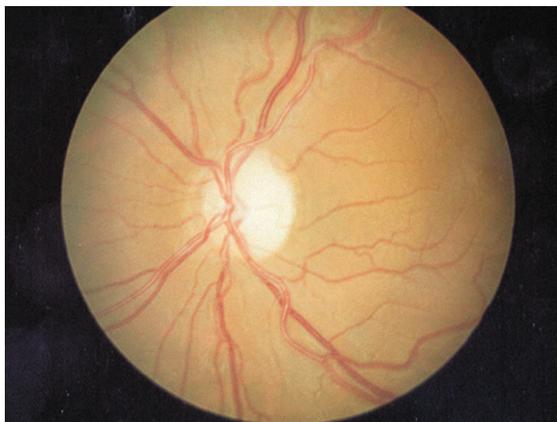


Рис. 5.16. Атрофия диска зрительного нерва при DIDMOAD-синдроме

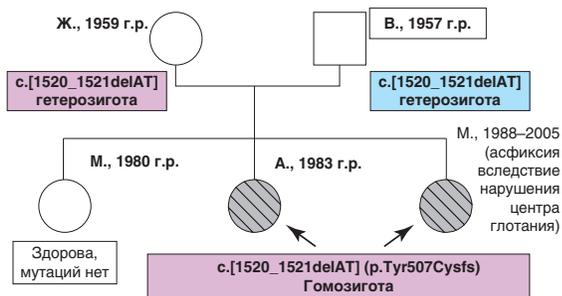


Рис. 5.17. DIDMOAD-синдром у двух сестер. А., 23 года: СД с 7 лет, атрофия зрительного нерва (АЗН) с 9 лет, НД с 10 лет, сенсоневральная тугоухость (СНТ) с 13 лет. М., 17 лет: НД с 1,5 лет, АЗН с 6 лет, НТГ с 8 лет, СД с 9,5 лет, СНТ с 8 лет. Гомозиготная мутация (с. [1520_1521delAT] homozygous (p.Tyr507Cysfs). Пациентка М. умерла в возрасте 20 лет от асфиксии инородным телом



Рис. 5.18. Пациент 16 лет с классическими проявлениями синдрома Альстрема (ожирение, светобоязнь, *acanthosis nigricans*, характерная к 16 годам низкорослость) (а–б)