ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов 9
Список сокращений и условных обозначений 12

Глава 1. Заболевания гипофиза и гипоталамуса *(Калинин А.Л., Писарева Е.А., Стребкова Н.А.)* 16
Гипофиз 16
Анатомия и физиология гипофиза 16
Методы визуализации 17
Аденомы гипофиза 19
Пролактиномы 22
Причины гиперпролактинемии 23
СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза (соматотропиномы) 26
ТТГ-продуцирующие аденомы (тиреотропиномы) 28
Гормонально-неактивные аденомы 30
Краниофарингиома 31
Киста кармана Ратке 33
Другие периселлярные кисты 33
Гамартома гипоталамуса 34
Нейрогипофиз 35
Несахарный диабет 35
Другие водно-электролитные нарушения 41
Центральный синдром потери соли (cerebral salt wasting syndrome) 42
Гиперосмолярно-гипернатриемический синдром 43

Гипоталамус 44
Анатомия и физиология гипоталамуса 44
Гамартома гипоталамуса 44
Эпифиз 46
Анатомия и физиология эпифиза 46
Интракраниальные и эпифизарные герминативно-клеточные опухоли 46
Глава 2. Нарушения роста *(Ширяева Т.Ю., Панкратова М.С., Нагаева Е.В.)* 49
Физиология роста 49
Низкорослость 57
Дефицит других тропных гормонов 84
Вторичный гипокортицизм 85
Вторичный гипогонадизм 88
Дефицит пролактина 90
Дефицит антидиуретического гормона 90
Задержка внутриутробного развития 99
Остеохондродисплазии 101
Гипохондроплазия 102
Хромосомные нарушения 103
Высокорослость и быстрые темпы роста 105
Тактика ведения детей с высокорослостью 107
Глава 3. Заболевания щитовидной железы *(Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В.)* 108
Физиология щитовидной железы 108
Врожденный гипотиреоз 122
Диффузный токсический зоб 138
Тиреотоксический криз 148
Тиреоидиты 149
Острый тиреоидит 150
Хронический тиреоидит 155

Специфические тиреоидиты 160
Опухоли щитовидной железы 166
Эутиреоидный зоб. 180
Эндемический зоб 180

Глава 4. Заболевания надпочечников *(Чугунов И.С., Созаева Л.С.)* 195
Физиология коры надпочечников 195
Надпочечниковая недостаточность у детей. 198
Клинические варианты первичной надпочечниковой недостаточности 205
Аутоиммунные полигландулярные синдромы. . . . 209
Митохондриальные болезни 212
Нарушения метаболизма холестерина 213
Изолированная недостаточность минералокортикоидов 216
Кровоизлияния в надпочечники. 217
Инфекционное поражение надпочечников 217
Метастатическое поражение надпочечников 218
Врожденная дисфункция коры надпочечников 228
Первичный альдостеронизм. 253
Феохромоцитомы 267

Глава 5. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена *(Созаева Л.С, Маказан Н.В.)*. 278
Роль кальция в организме. 278
Гомеостаз кальция и фосфора 279
Гипокальциемия 283
Гиперкальциемия 295
Рахит и остеомаляция 305

Глава 6. Нарушения дифференцировки пола *(Колодкина А.А.)* 311
Физиология дифференцировки пола. 311

Глава 7. Нарушения полового созревания *(Чугунов И.С.)* 339
Физиология полового развития 339
Преждевременное половое развитие 343
Задержка полового созревания 352
Классификация. 353

Глава 8. Сахарный диабет *(Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л, Емельянов А.О, Титович Е.В., Андрианова Е.А., Еремина И.А., Сечко Е.А.)* 382
Классификация и диагностика 382
Этиологическая классификация нарушений гликемии 385
Сахарный диабет 1-го типа. 387
Гипогликемия и гипогликемическая кома. 438
Сахарный диабет 2-го типа. 454
Моногенные формы сахарного диабета 462
Глюкометры. 477
Непрерывное мониторирование глюкозы 479

Глава 9. Синдром гипогликемии у детей *(Болмасова А.В.)* 484
Биохимическая основа и регуляция метаболизма глюкозы 484

Глава 10. Ожирение *(Окороков П.Л., Васюкова О.В.)* 526
Жировая ткань как эндокринный орган: норма и патология. 527
Регуляция энергетического обмена и пищевого поведения у человека. 532
Этиология и патогенез ожирения. 535

Классификация ожирения 537
Клинические рекомендации..... 539
Синдромальные и моногенные формы ожирения..... 544
Моногенные формы ожирения человека 548
Метаболические нарушения и заболевания, ассоциированные с ожирением..... 552
Скрининг метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением у детей 560
Лечение..... 562
Медикаментозное лечение 564
Бариатрическая хирургия..... 566

Глава 11. Множественная эндокринная неоплазия (синдромы множественных эндокринных опухолей) *(Колодкина А.А.)*..... 570
Клинические варианты 570
Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа 572
Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа 575
Множественная эндокринная неоплазия-2а с зудящим амилоидным лишаем..... 577
Множественная эндокринная неоплазия-2а, или семейный медуллярный рак с болезнью Гиршпрунга..... 577
Множественная эндокринная неоплазия-2б (синдром Горлина) 578
Семейный медуллярный рак щитовидной железы 579
Карни-комплекс..... 580
Синдром Пейтца–Егерса 581

Глава 12. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта *(Колодкина А.А.)* 585
Диффузная (АПУД) и нейроэндокринная система 585
Карциноидный синдром 591
Инсулинома 593
Гастринома (синдром Золлингера–Эллисона) 598
Глюкагонома 600
Випома (синдром Вернера–Моррисона) 602
Соматостатинома 604

Приложения 606
Приложение 1. Функциональные тесты в детской эндокринологии *(Чугунов И.С.)* 606
Тесты для оценки функции коры надпочечников 606
Тесты для оценки функции гипофиза 613
Оценка секреции соматотропного гормона 613
Оценка секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов 618
Оценка секреции антидиуретического гормона 619
Оценка секреции инсулина 622
Пробы для оценки функции половых желез 624
Оценка состояния углеводного обмена и инсулиносекреции 625
Приложение 2. Нормативы специальных лабораторных показателей, используемых в детской эндокринологии 628

Список литературы 646
Предметный указатель 647

Глава 1

Заболевания гипофиза и гипоталамуса

ГИПОФИЗ

Анатомия и физиология гипофиза

Гипофиз — небольшая шаровидная или овальная железа, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла. Под турецким седлом находится сфеноидальный синус, по обе стороны расположены внутренние сонные артерии и пещеристые синусы. Над турецким седлом располагается отросток твердой мозговой оболочки — диафрагма седла с отверстием в центре. Через нее проходят стебель и портальные сосуды гипофиза, связывающие железу с гипоталамусом промежуточного мозга.

Гипофиз состоит из двух долей: передней — аденогипофиза и задней — нейрогипофиза. Гипофиз вместе с нейросекреторными ядрами гипоталамуса образует гипоталамо-гипофизарную систему, контролирующую деятельность периферических эндокринных желез.

Физиология

- Секреция соматотропного гормона (СТГ): пептидный гормон, импульсный режим секреции, 6–10 импульсов в сутки, продолжительность импульса около 1 ч, наибольшее количество импульсов приходится на ночные часы.
- Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ): пептидный гормон, синтезируется из белка — предшественника проопиомеланокортина. Ритм секреции — циркадный, максимальная концентрация в 6–8.00, минимальная — в 21–22.00.
- Секреция пролактина (Прл): пептидный гормон, импульсный тип секреции, около 14 импульсов в сутки; бимодальный характер секреции в течение суток с максимальным выбросом в период ночного сна и в меньшей степени в вечернее время.
- Секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ): гликопротеинные гормоны, состоящие из α-субъединицы [одинаковая для тиреотропного гормона (ТТГ), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), ЛГ и ФСГ] и гормон-специфической β-субъединицы. Характер секреции — импульсный.
- Секреция ТТГ: характер секреции — импульсный; 6–12 импульсов в сутки, амплитуда импульсов увеличивается в ночные часы.

Методы визуализации

Оптимальным методом визуализации гипофиза в настоящее время является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Компьютерная томография (КТ) может применяться для выявления кальцификатов (в том числе при краниофарингиомах), при подозрении на наличие костной деструкции и др.

При обзорной рентгенограмме черепа можно выявить увеличение турецкого седла, однако это исследование не заменяет МРТ.

Данные магнитно-резонансной томографии при аденомах гипофиза

На Т1-взвешенных изображениях интенсивность сигнала от аденомы более слабая по сравнению с тканью здорового гипофиза. Размеры и распространенность аденомы гипофиза оцениваются с учетом вовлеченности других структур (в том числе кавернозных синусов), степени эрозии дна и стенок турецкого седла, взаиморасположения с хиазмой зрительных нервов. В опухолях больших размеров могут определяться участки пониженной интенсивности в связи с наличием некроза или кистозного компонента, а также участки повышенной интенсивности сигнала вследствие кровоизлияния. Наиболее трудно визуализировать микроаденому; в этом случае необходимо исследование с контрастным усилением, в ряде случаев косвенными признаками наличия микроаденомы служат асимметрия гипофиза и/или отклонение воронки гипофиза от средней линии.

Данные магнитно-резонансной томографии при краниофарингиомах

Краниофарингиома визуализируется как эндо- и/или супраселлярное образование, часто с кистозным компонентом и/или кальцификатами.

Аденомы гипофиза

Болезнь Иценко–Кушинга (кортикотропинома)

Болезнь Иценко–Кушинга — нейроэндокринное заболевание, вызываемое постоянной избыточной секрецией АКТГ кортикотропиномой гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников. Болезнь Иценко–Кушинга является одной из составляющих синдрома гиперкортицизма (синдром Иценко–Кушинга), включающего группу заболеваний, при которых происходит длительное воздействие на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников независимо от причины, которая вызвала повышение количества этих гормонов в крови.

Этиология гиперкортицизма

- АКТГ-зависимый:
  - аденома гипофиза (кортикотропинома);
  - синдром эктопической продукции АКТГ/кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ).
- АКТГ-независимый:
  - аденома надпочечника;
  - карцинома надпочечника;
  - узелковая гиперплазия коры надпочечников.
- Ятрогенный гиперкортизолизм (высокие дозы и/или длительное применение глюкокортикоидов, включая ингаляционные формы).

Эпидемиология

У детей патологическая секреция кортизола в большинстве случаев (около 70%) вызвана опухолями надпочечников.

АКТГ-зависимый синдром (болезнь Иценко–Кушинга) диагностируется приблизительно у 30% пациентов.

Случаи синдрома эктопической продукции АКТГ/КРГ крайне немногочисленны.

При болезни Иценко–Кушинга соотношение девочек и мальчиков составляет 1,5–2:1. Заболевание может встречаться в любой возрастной группе, однако подавляющее число пациентов с болезнью Иценко–Кушинга старше 7 лет.

Патофизиология

В основном АКТГ-секретирующие аденомы (кортикотропиномы) являются микроаденомами. В единичных случаях они могут иметь большие размеры (макроаденомы) и обладать инвазивным ростом.

Клинические проявления болезни Иценко–Кушинга

- Ожирение с характерным перераспределением по кушингоидному типу: избыточное отложение в области груди и живота при относительно худых конечностях; матронизм, жировые подушки над ключицами и в области VII шейного позвонка.
- Замедление темпов роста.
- Трофические изменения кожи, широкие багровые стрии в области живота, плеч, бедер, в области подколенных ямок.
- Нарушения менструального цикла у девочек.
- Мышечная слабость.
- Боли в спине как следствие остеопении/остеопороза.

- Повышение артериального давления (АД).
- Головные боли, лабильность настроения, расстройства сна, депрессивные состояния.

Кортикотропиномы могут встречаться в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии-1 (МЭН-1).

Диагностика

- Определение наличия гиперкортизолизма.
  – Экскреция свободного кортизола в суточной моче.
  – Ночной тест с дексаметазоном (1 мг дексаметазона *per os* в 23.00, затем в 8.00 — определение уровня кортизола в сыворотке: в норме уровень кортизола должен быть ниже порога чувствительности метода). У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневный тест с дексаметазоном. В первый день в 8.00 проводится забор крови для определения исходного уровня кортизола. Затем в течение 48 ч принимается 0,5 мг (1 таблетка) дексаметазона каждые 6 ч. На третий день утром в 8.00 снова определяется уровень свободного кортизона.
- Определение источника гиперкортизолизма [(АКТГ-зависимый синдром (кортикотропинома, синдром эктопированной продукции АКТГ) или АКТГ-независимый (опухоль надпочечников)].
  – Определение уровней кортизола и АКТГ в суточном ритме. В норме уровень кортизола в утренние часы выше, чем вечером, на 50% и более. При АКТГ-эктопированном синдроме наблюдаются очень высокие уровни АКТГ.

– Большая проба с дексаметазоном (по 2 мг каждые 6 ч в течение 2 сут — всего 16 мг; определение кортизола в крови до начала пробы и через 48 ч после начала и/или экскреции суточного кортизола до начала пробы и в течение вторых суток проведения пробы). Проба считается положительной, если через 48 ч наблюдается снижение уровня кортизола более чем на 50%. При болезни Иценко–Кушинга в большинстве случаев проба положительная.
– МРТ головного мозга с контрастным усилением.
– КТ или МРТ надпочечников.

Терапия

Метод выбора — трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия; альтернативный метод — стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия.

Осложнения: СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм (редко), несахарный диабет (НД) (редко).

Медикаментозная терапия (блокаторы выработки кортизола) применяется при невозможности проведения операции и как временное лечение.

Пролактиномы

Эпидемиология

В детском возрасте пролактиномы чаще встречаются в период пубертата.

Соотношение девочек и мальчиков составляет 3:1.

Патогенез

Неизвестен. Пролактинома чаще, чем другие аденомы гипофиза, может являться составляющей частью синдрома МЭН-1, в этих случаях они более агрессивны по сравнению со спорадическими пролактиномами.

Причины гиперпролактинемии

- Физиологические.
- Неонатальный период.
- Стресс.
- Опухоль гипофиза:
  - пролактинома;
  - смешанная СТГ/пролактинсекретирующая аденома гипофиза;
  - «пустое турецкое седло».
- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области, вызывающие синдром сдавления стебля гипофиза (краниофарингиомы, герминома, нейрофиброматоз).
- Инфильтративные процессы: саркоидоз, гистиоцитоз из клеток Лангерханса.
- Разрыв стебля: травма, нейрохирургическое вмешательство.
- Облучение головы.
- Лекарственная терапия:
  - антагонисты рецепторов допамина;
  - нейролептики;
  - антидепрессанты;
  - ингибиторы протеаз.
- Метаболические изменения:
  - гипотиреоз;
  - хроническая почечная недостаточность.

Клинические проявления

- Связанные с гиперпролактинемией (при микро- и макроаденомах):
  - у девочек — первичная или вторичная аменорея, галакторея, редко — задержка роста, избыточная масса тела;
  - у мальчиков — задержка полового развития, избыточная масса тела.
- Неврологические проявления (при макроаденомах):
  - головные боли, нарушения полей зрения, возможен застой дисков зрительных нервов;
  - у мальчиков чаще диагностируются макропролактиномы, когда появляются неврологические симптомы.
- Пролактиномы могут встречаться в составе синдрома МЭН-1.

Диагностика

- Определение базального уровня Прл в крови. Стресс при заборе крови может вызвать умеренную гиперпролактинемию, поэтому рекомендуется 2–3-кратное определение, желательно через 30 мин после установки катетера в вену.
- Уровень Прл 1500–3000 мМЕ/л с высокой степенью вероятности указывает на наличие микроаденомы или эффекта «перерезки стебля»; уровень 6000 мМЕ/л и выше является диагностическим для наличия макроаденомы. Уровень до 1500 мУд/л бывает при симптоматической гиперпролактинемии, причины которой перечислены выше, практически исключает наличие

пролактиномы и не требует специфического лечения.

- МРТ головного мозга (при подозрении на наличие микроаденомы — с контрастным усилением).

Терапия аденомы гипофиза — пролактиномы

Метод выбора — медикаментозная терапия агонистами допамина (**табл. 1.1**).

Таблица 1.1. Медикаментозное лечение пролактином

Международное непатентованное название препарата	Торговое название препарата	Суточная дозировка, мг	Путь введения	Кратность приема
Бромокриптин	Парлодел♠	2,5–30	Перорально	3 раза в сутки
Каберголин	Достинекс♠	0,25–2,0	Перорально	1–2 раза в неделю
Хинаголид	Норпролак♠	0,025–0,75	Перорально	1 раз в сутки

При резистентности или непереносимости препаратов, а в случае макроаденомы — при ее больших размерах и выраженных неврологических симптомах — хирургическое удаление. В послеоперационном периоде при сохраняющейся гиперпролактинемии — терапия агонистами допамина, при необходимости — заместительная терапия возможных проявлений гипопитуитаризма.