

Синдром ROHHADNET

Карева М.А.¹, Журтова И.Б.¹, Орлова Е.М.¹, Ширяева Л.И.²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздравсоцразвития России
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ИПМО Воронежская государственная медицинская академия

Резюме. Стремительное ожирение, сочетающееся с гиповентиляцией, гипоталамической дисрегуляцией, электролитными нарушениями в виде гипер- или гипонатриемии, патологией вегетативной нервной системы и невральными опухолями – симптомокомплекс, недавно описанный как синдром ROHHADNET, вызывающий кардиореспираторные кризы с возможным летальным исходом. Синдром ROHHADNET имитирует множество эндокринных заболеваний и генетических форм ожирения раннего возраста и может проявляться различными вариантами дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы. В статье представлено описание клинического случая синдрома ROHHADNET. *Ключевые слова:* синдром ROHHADNET, ожирение, дети, гипоталамическая дисрегуляция, невральные опухоли.

Resume. Rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, electrolyte disorders like a hypernatremia, and neural tumor (ROHHADNET) is a newly described syndrome that can cause cardiorespiratory arrests and death. It mimics several endocrine disorders or genetic obesity syndromes during early childhood and is associated with various forms of hypothalamic-pituitary endocrine dysfunctions that have not yet been fully investigated. The article describes the clinical case of a 4-year old patient. *Keywords:* ROHHADNET syndrome, rapid-onset obesity, children, hypothalamic, autonomic dysregulation, neural tumor.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема детского и подросткового ожирения остается очень актуальной. Существуют различные формы ожирения детского возраста: наиболее часто встречаемое в популяции экзогенно-конституциональное, и редкие синдромальные варианты морбидного ожирения, одним из которых является синдром ROHHADNET.

Синдром ROHHADNET (Rapid-onset Obesity Hypoventilation Hypothalamic Autonomic Dysregulation Neural Endocrinological Tumor) – это один из 30 плеотропных синдромов, представленный стремительным ожирением у детей младшего возраста, гиповентиляцией, гипоталамической и вегетативной дисфункцией и невральными опухолями (чаще встречаются ганглионевромы) [7, 12]. Патогенез ожирения при данном синдроме объясняется нарушением функции интегративных центров гипоталамуса, и как следствие развивается повышенный аппетит вплоть до полифагии [2]. Помимо ожирения синдром ROHHADNET включает следующие признаки: альвеолярную гиповентиляцию или патологически измененный вентиляционный контроль, электролитные нарушения в виде гипернатриемии, термические или другие гипоталамические нарушения, умственную отсталость или задержку интеллектуального развития [15, 16, 21]. Впервые неполная форма синдрома ROHHADNET (синдром ROHHAD) была описана в 1965 г. Позже выявлялись новые признаки и симптомы, входящие в состав синдрома, и лишь около 10 лет назад была описана полная форма синдрома ROHHADNET.

Описание клинического случая: девочка С., 4 лет 2 мес. поступила в детское отделение ФГБУ ЭНЦ с жалобами на полифагию, полидипсию, избыточную массу тела,

малоподвижность, одышку при умеренной физической нагрузке, частые мочеиспускания, потливость.

Из анамнеза жизни: ребенок от I физиологической беременности, I срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 2970 г (SDS=-1,14), длина 51 см (SDS=+0,62). Росла и развивалась соответственно возрасту до 2 лет. В наследственном анамнезе обращает на себя внимание ожирение у отца и бабушки по отцовской линии. Случаев сахарного диабета в семье не отмечено.

Из анамнеза заболевания: с 2 лет девочка стала интенсивно прибавлять в весе (со слов матери, появилось «округлое» лицо, увеличился живот). Позже присоединились жажда, частые мочеиспускания. Больная неоднократно находилась на стационарном обследовании и лечении по месту жительства с жалобами на продолжающуюся прибавку массы тела и полифагию. Соблюдение гипокалорийной диеты и режима физических нагрузок не позволяло снизить вес.

При проведении КТ органов брюшной полости в ложе левого надпочечника было выявлено образование с нечеткими контурами, плотностью от 3 до 17 едН, размером 3×2 мм и был заподозрен синдром Кушинга. при гормональном обследовании у девочки определялись нормальные показатели кортизола (в 8.00) – 650,0 нмоль/л (норма 150,0–660,0), уровень АКТГ соответствовал верхним границам нормы (в 8.00) – 115,0 пг/мл (норма 0–100,0), что позволило исключить АКТГ-независимый синдром Кушинга. Результаты пробы с дексаметазоном, на фоне которой уровень кортизола снизился до 92,0 нмоль/л, в свою очередь исключили у пациентки болезнь Иценко-Кушинга.

При проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) патологии выявлено не было: базальный инсулин – 10,0 мкЕд/мл (норма 0,7–25,0), через

Таблица 1

Динамика показателей массы тела и роста больной С.							
Дата измерения	Возраст	Рост, см	SDS	Масса тела, кг	SDS	ИМТ, кг/м ²	SDS
03.11.2005 г.	0 мес	51	+0,62	2,9	-1,14		
01.07.2008 г.	2 г 8 мес	94	+1,02	22	+3,94	24,90	+4,36
11.02.2009 г.	3 г 3 мес	98	+0,74	30	+5,19	31,24	+5,69
19.07.2009 г.	3 г 8 мес	98	-0,07	28	+4,21	29,15	+5,17
16.10.2009 г.	3 г 11 мес	102	+0,4	32	+4,71	30,76	+5,37
19.01.2010 г.	4 г 2 мес	102	+0,04	35	+4,89	33,64	+5,67

120 минут после нагрузки глюкозой уровень инсулина составил 52,0 мкЕд/мл. Гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе у больной не диагностировались.

У девочки неоднократно выявлялась гиперпролактинемия — 1020,0/1078,0 мМЕ/л (норма 85,0—300,0).

В возрасте 3 лет 3 мес было отмечено резкое ухудшение состояния, повышение температуры тела до 39—39,5°C, повышение АД до 200/140 мм рт. ст., развились дыхательная недостаточность и судорожный синдром. Больная была госпитализирована в реанимационное отделение в состоянии комы, где в течение 7 суток находилась на ИВЛ. При обследовании в биохимическом анализе крови была выявлена гипернатриемия (электролиты крови: натрий — 170 ммоль/л, калий — 4,4 ммоль/л, хлориды — 130 ммоль/л). Средние показатели температуры тела ребенка в реанимационном отделении составили 37,8—38,4°C.

После восстановления самостоятельного дыхания и коррекции электролитных нарушений у девочки объективно отмечались: центральный тетрапарез, частичный апаллический синдром (комплекс психоневрологических расстройств, проявляющийся полной утратой познавательных и сохранностью вегетативных функций), контрактуры голеностопных суставов, развившиеся вследствие метаболической энцефалопатии и симптоматическая эпилепсия с полиморфными пароксизмами. На ЭЭГ выявлены умеренные диффузные изменения биоритмики головного мозга, эпилептиформная активность. Несмотря на нормализацию уровня натрия в крови, у девочки сохранялась гипертермия. На фоне терапии верошпироном, тромбоассом, пантогамом, цераксоном отмечалась положительная динамика в состоянии больной.

В 3 года 11 мес девочка перенесла ОРВИ, осложнившуюся пневмонией с дыхательной недостаточностью и аналогичными электролитными нарушениями (гипернатриемия), потребовавшими лечения в условиях реанимационного отделения.

Объективный статус при поступлении в детское отделение ЭНЦ (4 года 2 мес): состояние пациентки тяжелое, самочувствие страдает умеренно. Рост — 102 см (SDS=+0,04), масса тела 35 кг (SDS=+4,89), ИМТ=33,64 кг/м² (SDS=+5,67). Динамика показателей массы тела и роста больной представлены в табл. 1. Ребенок находился на низкокалорийной диете (1300 ккал/сутки), с ограничением углеводов. Девочка малоподвижна, раздражительна при отказе дать ей пищу, отмечалась булимия. При умеренной физической нагрузке появлялись одышка и повышенная потливость.

Психологический статус: разговаривает, понимает обращенную речь, на контакт идет неохотно, капризничает, но при адаптации проявляет интерес. Движения

в руках в полном объеме, сидит, может стоять без поддержки, ходит при поддержке. Психоречевое развитие с легкой задержкой, повторяет один набор фраз.

Кожные покровы чистые, умеренно влажные. на коже грудной клетки спереди отмечается выраженная венозная сеть. Стрий нет. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, преимущественно на животе и в области груди (рис. 1). Перкуссия и аускультация сердца и легких без особенностей. ЧДД=24 в минуту. ЧСС=86 в минуту. АД на обеих руках =80/50—40 мм рт. ст. Полиурия до 3—4 л/сутки, энурез. Половое развитие: Таннер 1. Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу.

У девочки постоянная гипертермия без клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса. Колебания температуры тела больной в течение дня представлены на рис. 2.

Ведущие синдромы в неврологическом статусе больной — психопатоподобный (сочетание аффективно-волевых нарушений с агрессивностью и негативизмом) и лобно-калезный синдром (симптомокомплекс, вклю-



Рис. 1. Больная С. в возрасте 4 лет 4 мес.

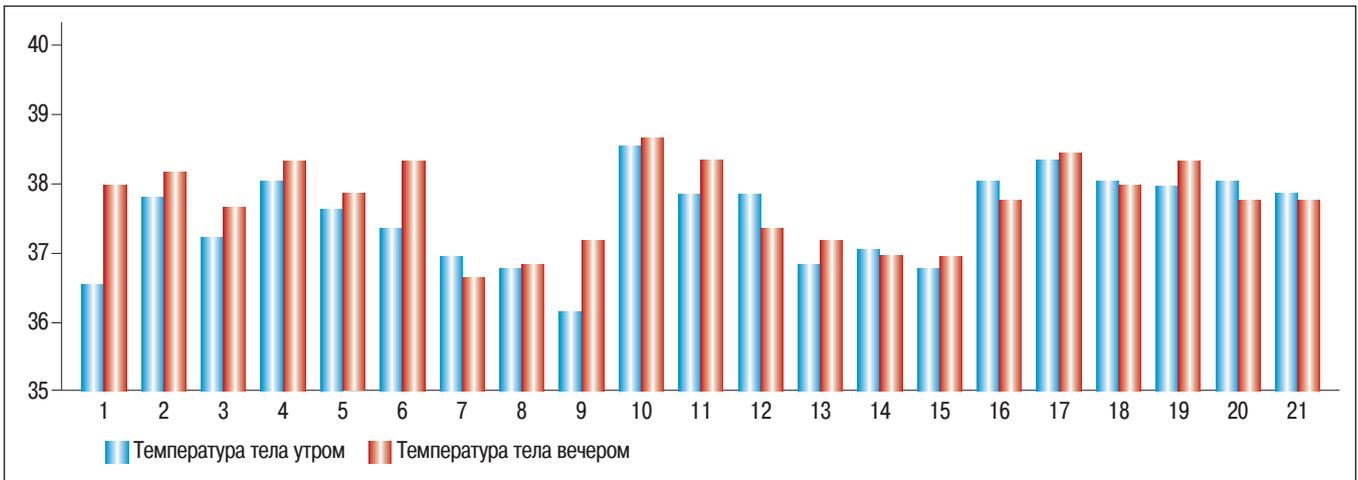


Рис. 2. Гистограмма температуры тела за период госпитализации

чающий общую расторможенность, дурашливость, импульсивное поведение, астасию-абазию, акинезию и апраксию).

Результаты дополнительных исследований: в биохимическом анализе крови признаки дислипидемии, концентрации основных электролитов в пределах нормы.

В гормональном анализе выявлено снижение уровня св. Т4 до 10,3 пмоль/л (норма 11,5–20,0) при нормальном показателе ТТГ 1,9 мМЕ/л (норма 0,64–5,7), что было расценено как проявление вторичного гипотиреоза. Также отмечался низкий уровень ИФР-1, который составил 56,6 нг/мл (SDS=-1,3), что в совокупности со снижением темпов роста не позволяет исключить дефицит гормона роста у пациентки, однако на момент госпитализации задержки роста у девочки не отмечалось и по тяжести состояния стимуляционные пробы на выброс гормона роста не проводились. У девочки сохранялась стойкая гиперпролактинемия – 1067,0 мМЕ/л (норма 90,0–540,0). Выявлено повышение уровня лептина, коррелирующее с избыточной массой тела (табл. 2).

Исследование уровня метанефринов в суточной моче, хромогранина А и нейронспецифической эналазы (NSE) в крови отклонений не выявило. При иммунологическом исследовании крови выявлен относительный моноцитоз, увеличение доли НК-клеток (натуральные киллеры), что косвенно свидетельствует об аутоиммунном процессе в организме. Иммуноглобулины IgA, IgM, IgG в пределах нормы.

При повторном проведении КТ надпочечников патологические изменения обнаружены не были. На МРТ

головного мозга – признаки атрофии кортикальных и субкортикальных отделов (рис. 3).

Также проводилось исследование уровня сатурации кислорода в крови у ребенка в ночное время – средние показатели составили 80–83%, с эпизодами снижения до 60–63%, что свидетельствует о синдроме гиповентиляции у больной. Ребенок консультирован окулистом, выявлены признаки внутричерепной гипертензии, OS – расходящееся косоглазие, исключена пигментная дегенерация сетчатки, характерная для синдрома Барде-Бидля.

Морбидное ожирение, быстро прогрессирующее с 2 лет, гипоталамическая дисфункция в виде полифагии и полидипсии, персистирующая гипернатриемия, нарушение терморегуляции, снижение сатурации кислорода в сочетании со стойкой гиперпролактинемией, вторичным гипотиреозом при отсутствии объемных образований в головном мозге по данным МРТ позволило установить диагноз – синдром RONHADNET. Неврологическая симптоматика и кортикальная и субкортикальная атрофия головного мозга, выявленные на МРТ, могут являться как проявлением данного синдрома, так и осложнением длительной комы, которую перенесла пациентка в 3 года.

По поводу гипотиреоза пациентке назначена терапия L-тироксином, начиная с 25 мкг/сут с последующим увеличением дозы до 50 мкг/сут под контролем св. Т4.

Учитывая выраженное снижение сатурации кислорода в крови в ночные часы и последующую гиповентиляцию, пациентке рекомендовано проведение СИПАП-терапии (CPAP – Continuous Positive Airway Pressure) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, в связи с высоким риском возникновения апноэ во сне и развитием острой кардиореспираторной недостаточности.

По рекомендации неврологов к терапии добавлены ноотропный препарат (фенотропил) и противоэпилептическое средство (финлепсин) в дозе, оказывающей положительное действие на когнитивную функцию и психомоторное развитие, а также уменьшение признаков агрессии.

Обсуждение

В подавляющем большинстве случаев, как у детей, так и у взрослых встречается экзогенно-конституциональное ожирение, для которого характерны довольно

Гормоны	Результаты	Единицы измерения	Референсные значения
АКТГ	10,4	пг/мл	7,0–66,0
Кортизол (сыворотка) утро	207	нмоль/л	123,0–626,0
Пролактин	1067	МЕ/л	90,0–540,0
Биоактивный пролактин	538,0	мМЕ/л	64,0–395,0
ТТГ	1,895	мМЕ/л	0,640–5,7
Т4 св	10,3	пмоль/л	11,5–20,0
Инсулин	5,3	Ед/л	2,3–26,4
ИФР-1	56,6	нг/мл	50,0–300,0
Лептин	56,7	нг/мл	1,1–27,5
Альдостерон	425,0	пмоль/л	28,0–291,0
Активность ренина плазмы	5,0	нг/мл/ч	1,9–5,5

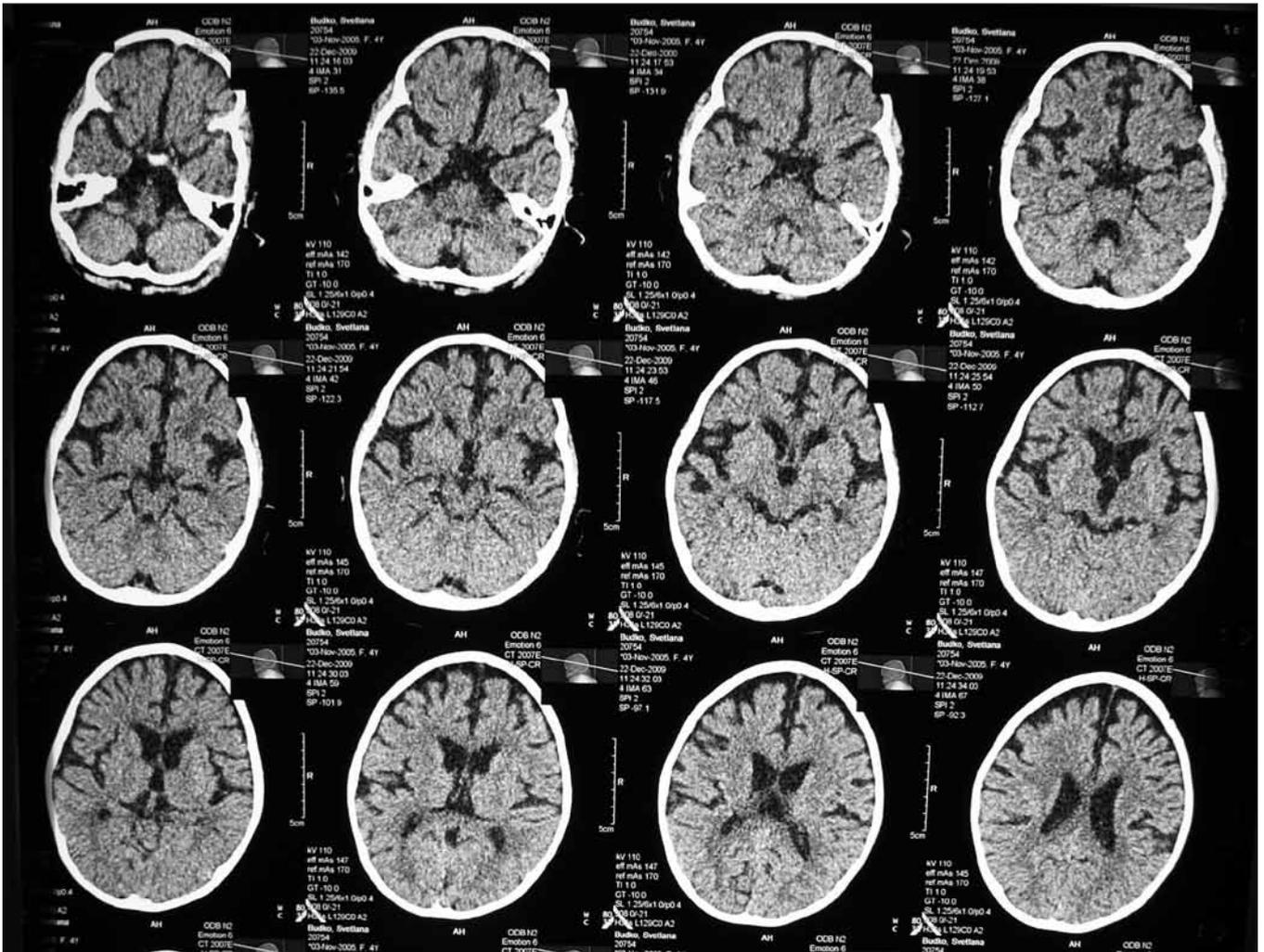


Рис. 3. МРТ-картина головного мозга больной С.

медленная прогрессия прибавки массы тела и сопутствующее увеличение скорости роста или нормальные темпы роста [9, 18]. На фоне коррекции питания и физической активности при данном виде ожирения отмечается адекватное снижение веса. Уровень ИФР-1 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением обычно определяется на верхней границе нормы для данного возраста [3, 5]. У нашей пациентки с 2 лет развивалось быстро прогрессирующее ожирение, плохо отвечающее на изменение режима питания и сопровождающееся снижением темпов роста. Уровень ИФР-1 у девочки находился ниже нормативных значений.

Отличительной характеристикой синдрома ROHHADNET является нормальное развитие детей до 2–4 лет, до начала манифестации первых симптомов, как правило, с быстро прогрессирующего ожирения. С этого периода отмечается снижение темпов скорости роста. К 6–7 годам все дети с синдромом ROHHADNET имеют морбидное ожирение, часто сочетающееся с выраженной гинекомастией, отмечаются первые респираторные нарушения в виде апноэ. Характерными фенотипическими признаками синдрома ROHHADNET являются лунообразное лицо с большими щеками, короткая толстая шея. В отличие от болезни Иценко-Кушинга, при синдроме ROHHADNET у больных отсутствуют кожные изменения в виде «матронизма» и стрий [10].

Проблема диагностики раннего стремительного ожирения, сочетающегося с задержкой роста при синдроме

ROHHADNET, заключается в схожести клинических симптомов с синдромом или болезнью Кушинга [1]. Среди 6 пациентов с синдромом ROHHADNET, описанных Bougneres P. и соавт., гиперкортизолизм подозревался в половине случаев на основании прогрессирующего ожирения в сочетании с задержкой роста [2]. У нашей больной в возрасте 3 лет при проведении КТ брюшного пространства по месту жительства было выявлено объемное образование надпочечника и заподозрен синдром Кушинга. Однако нормальные показатели кортизола и АКТГ и проба с дексаметазоном позволили исключить данный диагноз.

У значительного числа описанных пациентов с синдромом ROHHADNET имелся дефицит гормона роста, вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм, что в сочетании с гипоталамическим ожирением наводит на мысль об объемном образовании головного мозга, в первую очередь о краниофарингиоме. Для больных с синдромом ROHHADNET также характерным лабораторным признаком является постоянная умеренная гиперпролактинемия. В нашем клиническом случае из вышеперечисленных признаков у пациентки имелся вторичный гипотиреоз и сниженный уровень ИФР-1, косвенный признак дефицита гормона роста, неоднократно определялся повышенный уровень пролактина в крови. При проведении МРТ-исследования головного мозга объемных образований у больной выявлено не было.

Симптомы вегетативной дисрегуляции встречаются практически у всех больных с синдромом ROHHADNET. Основным проявлением дисрегуляции вегетативной нервной системы является гипо- или гипертермия. Также может отмечаться зрачковая дисфункция (преимущественно измененная реакция на свет) и страбизм, нарушение моторики ЖКТ. Гастроинтестинальные нарушения проявляются запорами или хронической диареей [2].

У части больных отмечается повышенный уровень гликемии при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), при этом базальный уровень инсулина и последующие его показатели в течение проведения ОГТТ также повышены. Однако в таком же процентном соотношении может определяться и пониженный базальный уровень инсулина и низкий его выброс на стимуляцию глюкозой [4]. Эти отклонения связаны с нарушениями гипоталамической регуляции секреции инсулина поджелудочной железой. Уровень лептина в плазме у больных с синдромом ROHHADNET сравним с таковым у пациентов с конституционально-эктогенным ожирением с аналогичным ИМТ.

Гипернатриемия, отмечающаяся у больных с синдромом ROHHADNET, не обусловлена несхарным диабетом, и клинически проявляется недостаточным объемом суточной мочи. Уровень осмоляльности крови, как правило, остается при этом неизменным, осмоляльность мочи в пределах 680–851 мосмол/кг в ранние утренние часы и после водной депривации. У части пациентов описано чередование эпизодов гипер- и гипонатриемии, что свидетельствует в пользу нарушения гипоталамической регуляции водного обмена. У нашей пациентки гипернатриемия развилась спонтанно, на фоне удовлетворительного состояния, и предшествовала развитию кардиореспираторного криза.

Кардиореспираторные кризы – кратковременные эпизоды остановки дыхания и сердечной деятельности, встречающиеся более чем у половины пациентов с синдромом ROHHADNET [2, 10]. Таким состояниям обычно предшествуют респираторные нарушения, манифестирующие снижением сатурации и появлением апноэ во сне, появляющиеся за 6–25 месяцев до кардиопульмональных кризов. У больных имеет место альвеолярная гиповентиляция различной степени тяжести, и как результат развиваются гиперкапния и гипоксемия. Некоторым пациентам из-за тяжести состояния может потребоваться суточная искусственная вентиляция легких. В отдельных случаях, несмотря на оказание вентиляционной и реанимационной помощи, кардиореспираторные кризы могут привести к летальному исходу. Гипоталамус, ствол головного мозга и весь головной мозг в целом у умерших от кардиореспираторных нарушений больных на аутопсии, как правило, нормальные, без воспалительного лизиса этих тканей [2].

Ганглионевромы диагностируются, как правило, в возрасте 7–8 лет после резкого прогрессирования ожирения, локализуются в заднем средостении и/или надпочечниках, различаются по размеру и в среднем составляют от 1,5 до 2,5 см в диаметре. При гистологическом исследовании ганглионевромы состоят из ганглионарных клеток (некоторые из них могут быть незрелыми) и зрелых шван-

новских клеток (зрелая строма) [13]. Для ганглионевром не характерны клеточная атипия, митотическая активность и некроз клеток. В исследовании, представленном Goto S. и соавт. (2001), односторонние надпочечниковые ганглионевромы не секретировали катехоламины или метаболиты катехоламинов, и ни в одном случае не было значимо длительных эпизодов диареи, которые свидетельствовали бы о секреции ганглионевромой вазоактивного интестинального полипептида [8]. Несколько других схожих исследований предполагают взаимосвязь между нейробластомой и аутоиммунным паранеопластическим синдромом, приводящим к гипоталамической дисрегуляции [20]. Тот факт, что у двоих детей с опухолью была проведена ее резекция, впоследствии без каких-либо клинических или гормональных изменений, наводит на мысль, что паранеопластическая секреция избыточного количества нейропептидов опухолью не могла способствовать эндокринным или гипоталамическим проявлениям синдрома ROHHADNET. На КТ-снимках у больных с синдромом ROHHADNET кальцификаты в опухоли не определялись, в то время как относительно часто в большой выборке больных они характерны для изолированных ганглионевром [11, 19]. Гомованилиновая кислота, ванилилминдальная кислота, метанефрин, норметанефрин, эпинефрин и норэпинефрин, допамин не повышены у больных с синдромом ROHHADNET. При большой выборке пациентов (n=49) с изолированными ганглионевромами в 37% случаев отмечалось повышение уровней гомованилиновой и ванилилминдальной кислоты [6].

Для больных с синдромом ROHHADNET характерны различные поведенческие нарушения в виде аутических расстройств, умственной отсталости. Степень умственной отсталости может варьировать у этих больных от легкой до умеренной. Из неврологических проявлений наиболее часто встречаются генерализованные тонико-клонические судороги, обсессивно-компульсионные заболевания с эпизодами психоза [2].

Таблица 3
Сравнительная клиническая характеристика пациентов с синдромом ROHHADNET из двух наиболее крупных исследований [2, 10]

	Ize-Ludlow D., 2007 [10]	Bougneres P., 2008 [2]
Число пациентов	15	6
Раннее прогрессирующее ожирение	15/15	6/6
Уменьшение темпов скорости роста	4/15	4/6
Отсутствие выброса СТГ при стимуляционных пробах	9/15	4/6
Надпочечниковая недостаточность	4/15	2/6
Синдром Кушинга	0/15	1/6
Гипернатриемия	7/15	6/6
Несахарный диабет	5/15	0/6
Гиперпролактинемия	7/15	4/6
Гипогонадотропный гипогонадизм	5/15	4/6
Преждевременный пубертат	2/15	0/6
Респираторные нарушения	15/15	6/6
Кардиореспираторные аресты	9/15	3/6
Симптомы дисрегуляции вегетативной нервной системы	9/15	2/6
Опухоли центрального нервного гребня	5/15	6/6
Ганглионевромы	1/15	5/6
Нейроповеденческие заболевания	8/15	2/6

В таблице 3 представлена сравнительная клиническая характеристика пациентов с синдромом ROHHADNET из двух наиболее крупных исследований [2, 10].

В раннем детстве синдром ROHHADNET может вызывать затруднения в диагностике и принят за ожирение при многих других синдромах, связанных с полифагией. Дифференциальная диагностика должна проводиться с синдромами Прадера-Вилли, Лоуренса-Муна, Барде-Бидля и дефицитом лептина.

Дефицит лептина у человека характеризуется тяжелым прогрессирующим ожирением и выраженной полифагией [14]. По сравнению с больными с синдромом ROHHADNET у них отмечается очень низкий уровень лептина. В первые месяцы жизни у больных с дефицитом лептина наблюдается быстрая прибавка массы тела, сопровождающаяся тяжелой полифагией и агрессивным поведением при отказе дачи еды. У части пациентов с низким уровнем лептина наблюдается ранняя задержка роста и дефицит гормона роста с отсутствием его выброса на СТГ-стимуляционных тестах, низкий уровень ИФР-1,

неправильный пубертат, лабораторно подтвержденный гипогонадотропный гипогонадизм. Ozata и соавт. описывают в своих работах патологию симпатической нервной системы у больных с низким уровнем лептина, сочетающуюся с дефектами в эфферентной регуляции термогенеза [17].

Таким образом

Приведенный клинический случай отражает совокупность симптомов и диагностических признаков синдрома ROHHADNET. Разница во времени манифестации между ранним эндокринным ожирением и более поздними вентиляционными проявлениями синдрома может приводить к диагностическим ошибкам, развитию осложнений и летальному исходу. Частые кардиореспираторные нарушения и возможные жизнеугрожающие состояния у данной категории пациентов диктуют поиск новых методов эффективной терапии, приводящих к достижению приемлемых показателей массы тела и повышению качества жизни больных.

Литература

- Batista D.L., Riar J., Keil M., Stratakis C.A. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome // *Pediatr.* – 2007. – № 120. – e575–e586.
- Bougneres P., Pantalone L., Linglart A., Rothenbuhler A., Le Stunff C. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – № 93. – P. 3971–3980.
- De Simone M., Farello G., Palumbo M., Gentile T., Giuffreda M., Oliosio P., Cinque M., De Matteis F. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1995. – № 19. – P. 851–857.
- Dos Santos C., Fallin D., Le Stunff C., LeFur S., Bougneres P. INS VNTR is a QTL for the insulin response to oral glucose in obese children // *Physiol Genomics.* – 2004. – № 16. – P. 309–313.
- Falorni A., Bini V., Cabiatto G., Papi F., Arzano S., Celli F., Sanasi M. Serum levels of type I procollagen C-terminal propeptide, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF binding protein-3 in obese children and adolescents: relationship to gender, pubertal development, growth, insulin, and nutritional status // *Metabolism.* – 1997. – № 46. – P. 862–871.
- Geogerger B., Hero B., Harms D., Grebe J., Scheidhauer K., Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary gangliogliomas // *Cancer.* – 2001. – № 91. – P. 1905–1913.
- Gothi D., Joshi J.M. Late onset hypoventilation syndrome: is there a spectrum of idiopathic hypoventilation syndromes? // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2005. – № 47. – P. 293–297.
- Goto S., Umehara S., Gerbing R.B., Stram D.O., Brodeur G.M., Seeger R.C., Lukens J.N., Matthay K.K., Shimada H. Histopathology (international Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group // *Cancer.* – 2001. – № 92. – P. 2699–708.
- Gunther D.F., Bourdeau I., Matyakhina L., Cassarino D., Kleiner D.E., Griffin K., Courkoutsakis N., Abu-Asab M., Tsokos M., Keil M., Carney J.A., Stratakis C.A. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – № 89. – P. 3173–3182.
- Ize-Ludlow D., Gray J.A., Sperling M.A., Berry-Kravis E.M., Milunsky J.M., Farooqi I.S., Rand C.M., Weese-Mayer D.E. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood // *Pediatrics.* – 2007. – № 120. – e179–e188.
- Johnson G.L., Hruban R.H., Marshall F.F., Fishman E.K. Primary adrenal ganglioglioma: CT findings in four patients // *AJR Am Roentgenol.* – 1997. – № 169. – P. 169–171.
- Katz E.S., McGrath S., Marcus C.L. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome // *Pediatr Pulmonol.* – 2000. – № 29. – P. 62–68.
- Loneragan G.L., Schwab C.M., Suarez E.S., Carlson C.L. Neuroblastoma, ganglioglioma, and ganglioglioma: radiologic-pathologic correlation // *Radiographics.* – 2002. – № 22. – P. 911–934.
- Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature.* – 1997. – № 387. – P. 903–908.
- North K.N., Ouvrier R.A., McLean C.A., Hopkins I.J. Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases // *J Child Neurol.* – 1994. – № 9. – P. 320–325.
- O'Rahilly S., Farooqi I.S. Genetics of obesity // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2006. – № 361. – P. 1095–1105.
- Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J. 1999 Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – № 85:416. – P. 843686–3695.
- Reiter E.O. Normal and aberrant growth // In: Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders. – 2003.
- Scherer A., Niehues T., Engelbrecht V., Modder U. Imaging diagnosis of retroperitoneal ganglioglioma in childhood // *Pediatr Radiol.* – 2001. – № 31. – P. 106–110.
- Sirvent N., Berard E., Chastagner P., Feillet F., Wagner K., Sommelet D. Hypothalamic dysfunction associated with neuroblastoma: evidence for a new Paraneoplastic syndrome? // *Med Pediatr Oncol.* – 2003. – № 40. – P. 326–328.
- Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Huffman A.D., Smok-Pearsall S.M., Kowal M.H., Maher B.S., Cooper M.E., Marazita M.L. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome // *Am J Med Genet.* – 2001. – № 100. – P. 237–245.

Карева М.А.	старший научный сотрудник, к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: i_marusya@mail.ru
Журтова И.Б.	к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: zhin07@mail.ru
Орлова Е.М.	старший научный сотрудник, к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
Ширяева Л.И.	доцент кафедры педиатрии ИПМО Воронежская государственная медицинская академия