

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 61.616.432

Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Евлоева Х.С.

Синдром холестаза у новорождённого ребёнка с врождённым гипопитуитаризмом

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Цель работы — комплексное обследование новорождённого с синдромом холестаза для определения врождённого гипопитуитаризма.

Материалы и методы. Ребёнок был госпитализирован на 30-е сутки жизни. При поступлении отмечались жалобы на иктеричность кожного покрова, малую прибавку массы тела, судорожный синдром (в анамнезе). Дифференциальный диагноз проводился между нарушениями функции печени на фоне воспалительного процесса; различными формами патологии печени и желчных путей наследственного характера; врождёнными пороками развития желчевыводящих путей; метаболическими и гормональными нарушениями.

Результаты. В биохимическом анализе крови установлено повышение уровней трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, гипогликемия, увеличение содержания пролактина, тиреотропного гормона, уменьшение концентраций T_4 свободного, инсулина, полное отсутствие кортизола. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга определена картина субependимальных узлов гетеротопии серого вещества и эктопия нейрогипофиза.

Обсуждение. Уменьшение содержания глюкозы в крови в сочетании с синдромом холестаза могут быть ранним, но не специфическим признаком врождённого гипопитуитаризма. Гипогликемия у новорождённых возникает в результате внутриутробной недостаточности соматотропного гормона и кортизола, относящихся к контринсулярным гормонам. Дефицит кортизола в этих условиях способствует формированию холестаза путём снижения экспрессии канальцевых транспортных белков, регулирующих секрецию желчи в желчные канальцы. При анализе гормонального профиля для верификации диагноза необходимо проведение МРТ головного мозга. Для пациентов с врождённым гипопитуитаризмом характерными признаками являются картина «пустого» или «частично пустого» турецкого седла, а также классическая триада: гипоплазия/аплазия ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия аденогипофиза.

Представленный клинический случай свидетельствует, что синдром холестаза может быть дебютом тяжёлой эндокринной патологии. Ранняя диагностика и адекватно подобранная заместительная гормональная терапия приводят к быстрому купированию жизнеугрожающих состояний и улучшению качества жизни ребёнка.

Ключевые слова: клинический случай; гипопитуитаризм; новорождённый; гипофиз; холестаз; гипогликемия; дефицит гормонов гипофиза

Для цитирования: Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Евлоева Х.С. Синдром холестаза у новорождённого ребёнка с врождённым гипопитуитаризмом. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(2): 136-142.
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-136-142>

Для корреспонденции: Харитонов Н.А., канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: kharitonovan@nczd.ru

Участие авторов: Харитонов Н.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Харитонов Н.А., Евлоева Х.С. — сбор и обработка материала, написание текста; Харитонов Н.А., Басаргина М.А. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2021
Принята к печати 22.04.2021
Опубликована 14.05.2021

Nataliya A. Kharitonova, Milana A. Basargina, Khadzhat S. Evloeva

Cholestasis syndrome in a newborn child with congenital hypopituitarism

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The purpose of the work is comprehensive examination of a newborn with cholestasis syndrome to determine congenital hypopituitarism.

Materials and methods. The child was hospitalized on the 30th day of his life. At admission, complaints were noted about the ictericity of the skin, low body weight gain, convulsive syndrome (history). Differential diagnosis was carried out between diseases such as: impaired liver function, against the background of the course of the infectious-inflammatory process; diseases of the liver and bile ducts of hereditary nature; congenital malformations of the bile tract; metabolic and hormonal disorders.

Results. During the survey, the following deviations from the norm were obtained: in the biochemical analysis there was an increase in the level of transaminases, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, hypoglycemia. When evaluating the hormonal profile, an increase in the level of prolactin, thyroid hormone, a decrease in the level of T_4 free, insulin, and a complete absence of

cortisol were revealed. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain — a picture of subependymal nodes of gray matter heterotopia, ectopia of the neurophysis.

Conclusions. Lowering glucose levels, especially when combined with cholestasis syndrome, may be an early but nonspecific sign of congenital hypopituitarism. Hypoglycemia in newborns occurs as a result of intrauterine insufficiency of somatotrophic hormone and cortisol related to contrinsular hormones. Cortisol deficiency also contributes to the development of cholestasis syndrome by reducing the expression of tubule transport proteins that regulate bile secretion into bile tubules. In addition to studying the hormonal profile, a brain MRI is performed to verify the diagnosis. Patients with congenital hypopituitarism are characterized by the detection of characteristic signs: the picture of the “empty” or “partially empty” Turkish saddle, as well as the classic triad of symptoms: hypoplasia/pituitary leg aplasia, neurophysis ectopia, adenohypophysis hypoplasia.

This clinical case demonstrates that cholestasis syndrome may lie in the debut of a more severe pathology. At the same time, early diagnosis and adequately selected hormone replacement therapy leads to a rapid cessation of life-threatening conditions and an improvement in the quality of life of the child.

Keywords: *clinical case; hypopituitarism; hypophysis; hypoglycemia; infant; cholestasis; pituitary hormone deficiency*

For citation: Kharitonova N.A., Basargina M.A., Evloeva Kh.S. Cholestasis syndrome in a newborn child with congenital hypopituitarism. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(2): 136-142. (In Russian).
https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-136-142

For correspondence: *Nataliya A. Kharitonova*, MD, Ph.D., researcher of the Neonatology and early childhood laboratory. National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: kharitonovan@nczd.ru

Contribution: Kharitonova N.A. — concept and design of the study, statistical processing; Kharitonova N.A., Evloeva Kh.S. — collection and processing of material, writing the text; Kharitonova N.A., Basargina M.A. — editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kharitonova N.A., https://orcid.org/0000-0002-6912-1471

Basargina M.A., https://orcid.org/0000-0003-2075-6668

Evloeva Kh.S., https://orcid.org/0000-0001-9255-6927

Received: April 06, 2021

Accepted: April 22, 2021

Published: May 14, 2021

Введение

Гипопитуитаризм — эндокринное заболевание, характеризующееся уменьшением или отсутствием продукции одного или нескольких гормонов гипофиза, может проявляться в виде изолированного дефицита гормона роста либо множественного дефицита тропных гормонов и пролактина [1–3]. Гипопитуитаризм включён в перечень редких заболеваний [4]. Частота встречаемости врождённого гипопитуитаризма (ВГ) у детей составляет от 1 : 3000 до 1 : 8000 новорождённых, причём в период новорождённости он диагностируется только в 23% случаев [5–7]. ВГ может быть обусловлен дефектами развития гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС): нарушениями структуры срединной трубки (аненцефалия, голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия); дисгинезией гипофиза (врождённая аплазия/гипоплазия гипофиза, эктопия гипофиза), а также перинатальным поражением головного мозга различного генеза [8–11].

Мутации в генах *POU1F1* (Pit1), *PROPI*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX3* и др., ответственных за эмбриональное развитие аденогипофиза и за дифференциацию его клеток, также могут являться причинами, вызывающими заболевание [12–14]. Известны не менее 25 мутаций, большинство из которых имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [14]. В зависимости от выявленной мутации меняется клиническая картина заболевания. Часто в основе болезни лежит мутация гена *PROPI* [12]. ВГ может являться также частью различных генетических синдромов, обусловленных хромосомными аномалиями [3, 4, 14].

На синтез гормонов гипофизом регулирующее действие оказывают гормоны, продуцируемые гипоталамусом. Поэтому опухоли и различные повреждения ГГС могут быть причинами приобретённого гипопитуитаризма, к его развитию приводит поражение 75% ткани гипо-

физа [11, 14]. Дефицит или полное отсутствие продукции гормонов гипофиза вызывают нарушения функций органов-мишеней и проявляются различной клинической картиной, зависящей от возраста больных и тяжести дефицита [15–17].

Патогномоничных симптомов ВГ в неонатальном периоде крайне мало, из них в 90% случаев встречается гипогликемия и в 30% — затяжная желтуха, обусловленная холестазом [16, 17]. Гипогликемия у новорождённых возникает при внутриутробном дефиците гормона роста и кортизола, относящихся к контринсулярным гормонам. Соматотропный гормон участвует в регуляции углеводного обмена путём активации продукции глюкозы печенью и замедления её периферического клиренса, поэтому при дефиците гормона роста возможно снижение уровня глюкозы. Сопутствующая недостаточность аденокортикотропного гормона (АКТГ) повышает риск развития ВГ [18–20].

Дефицит кортизола способствует формированию холестаза, снижая экспрессию канальцевых транспортных белков (BSEP, MDR3, MRP 2), регулирующих секрецию желчи в желчные каналцы [17]. Он часто диагностируется в первые 10–15 дней жизни, причём степень выраженности холестаза может варьировать в широких пределах, требуя проведения дифференциальной диагностики с другими формами патологии печени [21–24].

Брадикардия, артериальная гипотензия, снижение мышечного тонуса и дыхательные нарушения, а также изменения электролитного состава крови (например, стойкая гипонатриемия) могут быть проявлениями развития у ребёнка с ВГ вторичной надпочечниковой недостаточности [6]. В то же время брадикардия, гипотензия, сухость кожи и запоры могут быть проявлениями вторичного гипотиреоза [11]. При этом внутриутробно возникший дефицит

гонадотропина приводит к недоразвитию полового члена (микропенис) и/или развитию крипторхизма [25].

Очевидно, что вторичные поражения органов-мишеней (надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипогликемия, холестаз) формируют различные сочетания гормональных нарушений и клинических признаков, затрудняющая диагностику ВГ в неонатальном периоде.

Описание клинического случая

Мальчик Д. поступил в отделение патологии новорожденных детей на 30-е сутки жизни с направляющим диагнозом: малый размер плода для гестационного возраста; внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках, реконвалесцент; ишемия мозга; церебральная депрессия новорожденного. Неонатальная желтуха. Судороги новорожденного, медикаментозная ремиссия. Синдром сгущения желчи.

При поступлении отмечались жалобы на иктеричность кожного покрова, малую прибавку веса, судорожный синдром (в анамнезе).

Ребёнок от 4-й беременности (1-я беременность — 2005 г., срочные роды; 2-я беременность — 2010 г., срочные роды; 3-я беременность — 2014 г., медикаментозный аборт), протекавшей с анемией средней тяжести в I и III триместрах, гестозом второй половины (повышение артериального давления), цервицитом на 18-й неделе и острыми респираторными вирусными инфекциями во II триместре, на 38-й и 39-й неделях гестации. Роды 3-и, срочные, на сроке 39–40 нед гестации у соматически здоровой матери 43 лет.

Масса тела при рождении 2340 г (SDS (среднее стандартное отклонение) –2,8), длина 48 см (SDS –1,81), окружность головы 32 см, окружность груди 30 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении тяжёлое, обусловленное гипоксическим поражением ЦНС и проявлениями дыхательной недостаточности.

Первые 7 сут жизни мальчик находился в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с выраженной тромбоцитопенией до $43 \times 10^9/\text{л}$. На фоне антибиотикотерапии и терапии пентаглобином — состояние с положительной динамикой, ребёнок был переведён на второй этап выхаживания, на 11-е сутки жизни отмечалось повышение температуры до 39°C , нарастание содержания маркеров воспаления, а на 12-е сутки был выявлен кратковременный эпизод клонических судорог в виде подергиваний конечностей, назначена противосудорожная терапия.

Ликвор — без патологических изменений. При судорогах уровень глюкозы не определяли, хотя по данным биохимического анализа крови и кислотно-основного состава он соответствовал норме. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение концентраций билирубина до 252,8 мкмоль/л, преимущественно за счёт прямой фракции (43,7 мкмоль/л); умеренно выраженный синдром цитолиза. С 15-х суток жизни появился ахоличный стул на фоне отрицательных маркеров воспаления. На момент поступления в центр мальчик получал антибактериальную, противосудорожную и гепатопротективную терапию.

Описанные симптомы явились основанием для проведения дифференциальной диагностики между заболеваниями печени и желчных протоков, имеющими наследственный характер; врождёнными пороками развития желчевыводящих путей; метаболическими и гормональ-

ными нарушениями [23, 24]. До госпитализации ребёнку был проведён ряд лабораторных исследований. При тандемной масс-спектрометрии не выявлено наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального β -окисления. Определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы не выявило патологии.

При поступлении в отделение состояние ребёнка оценивалось как тяжёлое, обусловленное неврологической симптоматикой (снижение мышечного тонуса, сухожильных и физиологических рефлексов), синдромом холестаза, гипотрофией.

Масса тела 2860 кг (SDS –1,0), рост 51 см (SDS –1,1). Кожный покров иктеричный, чистый, влажный. По передней поверхности правой голени — овальное пигментное пятно 5×3 см. Видимые слизистые чистые, влажные. Подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Признаков нарушения функции надпочечников при осмотре не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1–1,5–2 см из-под края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул окрашенный, жёлтый, кашицеобразный. Диурез адекватный. Половое развитие по Таннеру 1 (G1, P1), яички в мошонке, D = S = 1 мл, микропенис. Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: низко посаженные уши, долихоцефалия, микроретрогнатия, аномальная установка стопы слева. В общем анализе крови данных за воспалительные изменения нет, анемия. Изменения биохимических параметров в анализах крови больного представлены в **таблице**.

При оценке гормонального профиля выявлены следующие нарушения: АКТГ — 4,63 пмоль/л, пролактин — 2935,19 мМЕд/л (повышен), инсулин — менее 0,2 мкЕд/мл (снижен), кортизол — 0 нмоль/л (!), тиреотропный гормон — 6,93 мМЕд/л (повышен), T_4 свободный — 8,74 пмоль/л (снижен).

В сухих пятнах крови дефицита лизосомной кислой липазы (диагностика болезни Вольмана) не выявлено. Данные за лизосомные болезни накопления (болезни Помпе, Фабри, Гоше, Краббе, Ниманна–Пика тип А/В, монокполисахариоз тип I) отсутствовали. Анализ концентраций сукцинилацетона в моче отклонений не выявил.

Исследование таргетных областей клинического экзоза человека показало наличие нуклеотидного варианта *chr22:19753951G>A* в гетерозиготном состоянии в гене *TBX1* и нуклеотидного варианта *chr14:81609994G>A* в гетерозиготном состоянии в гене *TSHR*. Рекомендовано обследование родителей.

При УЗИ головного мозга определены постгипоксические изменения, признаки расширения правого бокового желудочка, тонус мозговых сосудов повышен. При УЗИ органов брюшной полости выявлены периваскулярные изменения в печени, признаки диффузных паренхиматозных изменений печени, увеличение селезёнки (54×24 мм).

При УЗИ сердца определены дополнительная трабекула в полости левого желудочка и открытое овальное окно (2 мм). На ЭКГ выявлено преобладание потенциалов миокарда правого желудочка; сглаженный зубец T во многих отведениях. При ЭЭГ-видеомониторинге регистрировался «неонатальный ЭЭГ-паттерн», характерный для 38–46-й недели постконцептуального развития. С обеих сторон отмечены нарушения проведения по слуховым структурам ствола головного мозга (вызванные слуховые потенциалы). Замедления проведения зрительной афферентации на кору не обнаружено, с обеих сторон снижена амплитуда

Динамика лабораторных данных
Dynamic of laboratory indices

Показатель Parameter	При поступлении (1 мес) 1 month (at admission)	Заместительная гормональная терапия Hormonal replacement therapy		При выписке (2 мес) 2 month (discharge from the hospital)	Последующее наблюдение, мес Following-up, months			Норма Norm
		7-е сутки 7 day	14-е сутки 14 day		3	9	13	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л AST, U/L	188.2	967.2	479.8	228.8	118.4	48.6	49.92	<42
Аланинаминотрансфераза, Ед/л ALT, U/L	53	225	211.3	129.1	172.9	30.83	25.82	<42
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	127.2	184.9	154.3	130.8	62.3	7.45	2.6	3.4–17.1
Прямой билирубин, мкмоль/л Conjugated bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	63.88	93.82	83.64	74.36	27.1	1		<5.1
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4.06	1.41	2.4	4.33	4.06	3.85	4.3	3.1–6.4
K ⁺ , ммоль/л K ⁺ , mmol/L	5.64	5.55	5.33	4.78	6.19	4.96	5.31	4.1–5.3
Ca ²⁺ , ммоль/л Ca ²⁺ , mmol/L	2.49	2.31	2.28	2.45	2.83	2.3	2.67	2.25–2.75
Na ⁺ , ммоль/л Na ⁺ , mmol/L	138	133	132		141	137.03	139.28	134–146
Щелочная фосфатаза, Ед/л ALP, U/L	492	574	865	1002	1176	437.59	1068.52	50–350
γ -Глутамилтрансфераза, Ед/л GGT, U/L	47	39.1			163.8	8	7.92	9–159
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L	0	110.9						
Тиреотропный гормон, мМЕд/л TSH, mIU/L	6.93	8.18	5.6	1.84	0.97			0.88–5.42
T ₄ свободный, пмоль/л Thyroxine, pmol/L	8.14	9.57	8.91	11.51	1.3	7.88	12.23	11.86–23.62
Пролактин, мМЕд/л PRL, mIU/L	2900						803.36	
Соматомедин С, нг/мл IGF-1, ng/ml			42.88		45.52	43.47	39.43	27.4–113.5

пики Р100. При МРТ органов брюшной полости — картина гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени. При МРТ головного мозга — картина субэпендимальных узлов гетеротопии серого вещества, эктопия нейрогипофиза (рисунки).

Консультация офтальмолога: преретинальное кровоизлияние макулярной области левого глаза, данных за частичную атрофию (гипоплазию) зрительного нерва нет.

Мальчик неоднократно консультирован эндокринологом. Уровень глюкозы (натощак) по глюкометру — 2,2–2,3 ммоль/л. По лабораторным данным: уровень тиреотропного гормона — 5,87 мМЕд/л (норма 0,88–5,42), T₄ свободного — 8,74 пмоль/л (норма 11,86–23,62), АКТИГ — 4,63 пмоль/л (норма 1,6–13,9), кортизола — 0 нмоль/л (норма 14,9–439,3), пролактина — 2935,19 мМЕд/л (норма 73–407).

Анализ полученных данных позволил сформулировать диагноз: гипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм (микропенис), гиперпролактинемия. Гипогликемический, холестатический синдромы. Начата заместительная гормональная терапия (ЗГТ) гидрокортизоном (кортеф) в дозе 3,75 мг/сут, левотироксином натрия (эутирокс) в дозе 12,5 мкг/сут. Внутривенная инфузия раствора глюкозы. С целью коррекции синдрома холестаза ребенок получал урсодезоксихолиевую кислоту

(урсофальк) из расчета 30 мг/кг в сутки, витаминотерапию. Вскармливался грудным молоком и молочной смесью «Нутрилон Пепти Гастро».

В возрасте 1,5 мес на фоне присоединения острой респираторной вирусной инфекции у ребенка отмечался эпизод подъема температуры до 39°C, сопровождавшийся воспалительными изменениями в анализах крови, гипогликемией (1,41 ммоль/л), срыгиваниями, повышением уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы. Содержание кортизола в крови — 110,9 нмоль/л. Была проведена коррекция инфузионной терапии и доз кортефа и эутирокса. В связи с выраженной анемией (гемоглобин — 74 г/л, эритроциты — $2,54 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 21,8%) была выполнена гемотрансфузия эритроцитарной взвеси. Состояние ребенка стабилизировалось.

В возрасте 2 мес мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога. На момент выписки сохранялась иктеричность кожных покровов (в биохимическом анализе крови — повышение уровня билирубина, аланин- и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы; гормональный профиль: уровень тиреотропного гормона, T₄ свободный в норме). В неврологическом статусе — положительная динамика: ребенок стал активнее, улучшился мышечный тонус. С момента рождения прибавка массы тела 1440 г. Судоро-

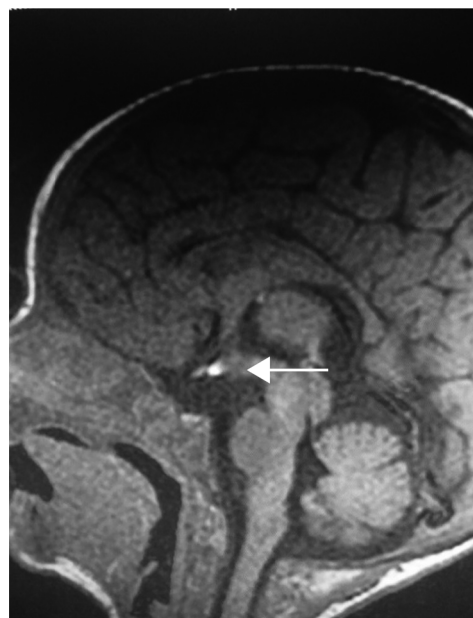
рожных эпизодов за весь период наблюдения не отмечалось. Рекомендовано продолжить ЗГТ (кортеф из расчета 15 мг/м^2 в сутки — длительно, эутирокс в дозе 50 мкг/сут); урсофальк из расчета 30 мг/кг в сутки; витаминотерапию.

Иктеричность кожного покрова купировалась к 3 мес жизни.

В возрасте 4 мес масса тела 5400 г , индекс массы тела $14,5$, рост 61 см ($\text{SDS} -1,88$). Ребёнок эмоционален. В моторном развитии: уверенно держит голову, в положении на животе опирается на предплечья, переворачивается с живота на спину и со спины на живот. Отмечена тенденция к гипертонусу слева. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, не изменена. Клинически эутиреоз. Признаков нарушения функции надпочечников при осмотре не выявлено. Порок развития левого голеностопного сустава/стопы (вальгусная деформация), умеренная положительная динамика за 2 мес. Вальгусная установка правой стопы. Печень $+1-1,5-2 \text{ см}$ из-под края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Стул окрашенный, регулярный. Половое развитие — Таннер1 (G1, P1), яички в мошонке, $D = S = 0,5 \text{ мл}$, микропенис, кавернозные тела до $1,5 \text{ см}$ длиной, до 5 мм суммарным диаметром.

Проведено двухэтапное гипсование по Доббсу в связи с пороком развития левого голеностопного сустава (врождённая косолапость). В биохимическом анализе крови сохранялись повышенные уровни трансаминаз, билирубина, глюкозы; тиреотропный гормон и T_4 свободный — в норме (таблица). Ребёнок продолжал получать лечение урсодезоксихолевой кислотой, витаминотерапию. Уровень тестостерона 0 нг/мл , с целью андрогенизации назначена терапия препаратами тестостерона (омнадрен) в дозе $0,3 \text{ мл}$ (75 мг) в течение 28 дней. Продолжена терапия кортефом из расчета $11,7 \text{ мг/м}^2$ в сутки, левотироксин натрия в дозе 25 мкг/сут .

При осмотре ребенка в возрасте 1 год 1 мес масса тела 8650 г , индекс массы тела $16,2$, ($\text{SDS} -0,9$), рост 73 см ($\text{SDS} -1,85$). Рацион: молочная каша, овощное пюре, кислоломолочные продукты, фруктовое пюре, мясо. Состояние удовлетворительное. Мальчик эмоционален, говорит отдельные слова. Переворачивается в обе стороны, самостоятельно садится, сидит, стоит у опоры, ползает на четвереньках. Мышечный тонус удовлетворительный. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, не изменена. Клинически эутиреоз. Признаков нарушения функции надпочечников нет. Порок развития левого голеностопного сустава/стопы (вальгусная деформация). Вальгусная установка правой стопы. По внутренним органам без особенностей. Стул окрашенный, регулярный. Половое развитие — Таннер1 (G1, P1), яички в мошонке, $D = S = 0,5 \text{ мл}$, кавернозные тела 4 см , суммарным диаметром 1 см , тестикулы в мошонке по $0,5 \text{ мл}$, мошонка пигментирована, складчатая. Получил 3 инъекции смеси эфиров тестостерона (омнадрен, $0,3 \text{ мл}$ за введение) с интервалом в 28 дней в возрасте 5–8 мес. Ответ на терапию хороший — выраженное увеличение длины кавернозных тел. Наблюдается ортопедом по поводу врождённой косолапости, проведены 3 этапа гипсования по Доббсу с последующим ношением ортезов. В биохимическом анализе крови сохраняется повышение уровней щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы. Концентрации аспаратаминотрансферазы, билирубина, γ -глутамилтрансферазы, глюкозы, тиреотропного гормона, T_4 свободного — в



МРТ головного мозга. Эктопия нейрогипофиза.
Cerebral MRI. Ectopia of the neurohypophysis.

норме. При рентгенографии кистей рук: костный возраст соответствует возрасту.

Рекомендовано продолжить ЗГТ (кортеф из расчета $8,5 \text{ мг/м}^2$ в сутки, левотироксин натрия в дозе $37,5 \text{ мкг/сут}$). Наблюдение в динамике. В плане: молекулярно-генетическое обследование родителей а также анализ содержания соматотропного гормона в крови ребёнка. Учитывая нормальные темпы роста, на данный момент от терапии гормоном роста решено воздержаться.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у ребёнка с неонатальной манифестацией ВГ одной из основных жалоб при поступлении была гипербилирубинемия, эпизоды гипогликемии впервые были отмечены в возрасте 1,5 мес, и только при диагностическом поиске были выявлены вторичный гипокортицизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия. Синдром холестаза как один из симптомов врождённого повреждения гипофиза не имеет специфических проявлений, поэтому ВГ чаще всего является диагнозом исключения [11, 14, 24]. С другой стороны, ранее было установлено, что быстрое нарастание гипербилирубинемии косвенно указывает, что заболевание имеет эндокринный генез [3, 4]. Так, для гипопитуитаризма характерно повышение уровня билирубина (за счёт прямой фракции) в среднем к 13-м суткам жизни [6]. Активность трансаминаз нарастает через 2–4 нед после рождения, при этом уровень γ -глутамилтрансферазы остаётся в пределах нормы. Снижение уровня глюкозы, особенно в сочетании с синдромом холестаза, может быть ранним, но неспецифическим признаком ВГ, который является второй по частоте причиной развития стойкой неонатальной гипогликемии после гиперинсулинизма [15].

При МРТ хиазмально-селлярной области выделен ряд патогномоничных для ВГ признаков: картина «пустого» или «частично пустого» турецкого седла и классическая триада симптомов: гипоплазия/аплазия ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия аденогипофиза [26].

Однако у новорождённых детей признаки, выявленные на МРТ, не всегда соответствуют изменениям, характерным для гипопитуитаризма [4, 6].

Молекулярно-генетическая диагностика при ВГ заключается в анализе генов, ответственных за формирование ГГС, развитие передней доли гипофиза, а также генов, участвующих в синтезе и секреции гормона роста [14]. Эти обследования не являются необходимыми для верификации ВГ, но они могут использоваться для оценки прогноза заболевания. Гипоплазия зрительного нерва, бледность дисков зрительных нервов, нистагм также могут служить косвенными признаками ВГ [27, 28].

Адекватная ЗГТ — основной принцип лечения гипопитуитаризма вне зависимости от причины. Своевременно начатая терапия приводит к полной клинико-лабораторной ремиссии, нормализует физическое и психомоторное развитие ребёнка, формируя благоприятный исход. ЗГТ является пожизненной [29, 30]. Гипогликемический синдром купируется сразу после начала терапии и требует последующего наблюдения [20]. Синдром холестаза регрессирует в течение 42–150 дней от начала терапии [29]. Кроме ЗГТ требуется симптоматическое лечение — назначение жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и урсодезоксихолевой кислоты.

Следует отметить, что интеллектуальное развитие детей с ВГ не нарушается. Возможны когнитивные расстройства, обусловленные незрелостью нервной системы, которые могут усугубляться психосоциальными факторами, вызванными низкоростом. Для таких детей характерны повышенная потребность в опеке родителями, затруднения при общении со сверстниками, сниженная самооценка, инфантилизм [11].

Представленный клинический случай демонстрирует, что синдром холестаза может лежать в дебюте более тяжёлой патологии [31]. В то же время ранняя диагностика и адекватно подобранная ЗГТ приводят к быстрому купированию жизнеугрожающих состояний и улучшению качества жизни ребёнка.

Литература

(п.п. 1-4; 7; 8; 12-15; 17-19; 25-28; 30; 31 см. References)

- Воронцова М.В. Гипопитуитаризм у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2019; (2): 250–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-250-258>
- Болмасова А.В., Дегтярева А.В., Меликян М.А., Пучкова А.А., Филиппова Е.А. Трудности диагностики врожденного гипопитуитаризма в неонатальном периоде. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; (2): 81–90. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00031>
- Зайниддинова Р.С., Смирнов И.Е., Иванов В.А. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2011; (2): 23–9.
- Смирнов И.Е., Степанов А.А., Шакина Л.Д., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Кучеренко А.Г. Неврологические проявления церебральной ишемии у детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(5): 274–82. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-274-282](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-274-282)
- Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 59(6): 27–43. <https://doi.org/10.14341/probl201359627-43>
- Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Болмасова А.В., Меликян М.А. Холестаз, гипогликемия и необычный фенотип как проявления врожденного гипопитуитаризма в составе синдрома монотомии 18p-. *Медицинский совет*. 2018; (2): 233–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-233-237>
- Карева М.А., Орлова Е.М., Меликян М.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Петеркова В.А. Гипогликемический син-

дром в дебюте врожденного гипопитуитаризма у пациентов без задержки роста: серия клинических случаев. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(3): 182–8. <https://doi.org/10.14341/probl2017633182-188>

- Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Геворкян А.И., Смирнов И.Е. Особенности диагностики атрезии желчных путей у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(2): 79–84. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-79-84>
- Волынец Г.В., Хавкин А.И., Панфилова В.Н., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Смирнов И.Е. Способ дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста. Патент РФ № 2670619 С9; 2018.
- Волынец Г.В., Потапов А.С., Геворкян А.К., Смирнов И.Е., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Пошаговая диагностика синдрома Алажилия у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(5): 268–74. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-268-274](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-268-274)
- Волынец Г.В., Хавкин А.И., Панфилова В.Н., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С. и др. Дифференциальная диагностика врожденных холестатических болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; (8): 67–74.
- Волынец Г.В. Семейный внутрипечёночный холестаз у детей: проблемы и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(6): 388–94. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-388-394>

References

- Higham C.E., Johannsson G., Shalet S.M. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016; 388(10058): 2403–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30053-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30053-8)
- Yeliosof O., Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31(4): 531–6. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000779>
- Vergier J., Castinetti F., Saveanu A., Girard N., Brue T., Reynaud R. Diagnosis of endocrine disease: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations. *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 181(5): 199–209. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0168>
- Di Iorgi N., Morana G., Allegrì A.E., Napoli F., Gastaldi R., Calcagno A., et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30(6): 705–36. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.008>
- Vorontsova M.V. Hypopituitarism in children and adolescents. *Meditinskiy sovet*. 2019; (2): 250–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-250-258> (in Russian)
- Bolmasova A.V., Degtyareva A.V., Melikyan M.A., Puchkova A.A., Filippova E.A. Difficulties in diagnosing congenital hypopituitarism in the neonatal period. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017; (2): 81–90. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00031> (in Russian)
- Kurtoglu S., Ozdemir A., Hatipoğlu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019; 11(1): 4–12. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galeos.2018.2018.0036>
- Mehta S., Brar P.C. Severe, persistent neonatal hypoglycemia as a presenting feature in patients with congenital hypopituitarism: a review of our case series. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019; 32(7): 767–74. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0075>
- Zayniddinova R.S., Smirnov I.E., Ivanov V.A. Perinatal and hypoxic brain injuries in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011; (2): 23–9. (in Russian)
- Smirnov I.E., Stepanov A.A., Shakina L.D., Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Kucherenko A.G. Neurologic manifestations of cerebral ischemia in infants at 1 year of age. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19(5): 274–82. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-274-282](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-274-282) (in Russian)
- Nagaeva E.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypopituitarism in children and adolescents. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59(6): 27–43. <https://doi.org/10.14341/probl201359627-43> (in Russian)
- Mody S., Brown M.R., Parks J.S. The spectrum of hypopituitarism caused by PROP1 mutations. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 16(3): 421–31. <https://doi.org/10.1053/beem.2002.0218>
- Zhu X., Lin C.R., Prefontaine G.G., Tollkuhn J., Rosenfeld M.G. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005; 15(3): 332–40. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2005.04.011>

14. Xatzipsalti M., Voutetakis A., Stamoyannou L., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. Congenital hypopituitarism: various genes, various phenotypes. *Horm. Metab. Res.* 2019; 51(2): 81–90. <https://doi.org/10.1055/a-0822-3637>
15. Choo-Kang L.R., Sun C.C., Counts D.R. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(8): 2786–9. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768830>
16. Degtyareva A.V., Puchkova A.A., Bolmasova A.V., Melikyan M.A. Cholestasis, hypoglycemia and unusual phenotype as their manifestations of congenital hypopituitarism as part of monosomy 18P – syndrome. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (2): 233–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-233-237> (in Russian)
17. Braslavsky D., Keselman A., Galoppo M. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* 2011; 55(8): 622–7. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000800017>
18. Altay D., Eren E., Ozkan T.B., Ozgur T., Tarim O. Liver involvement in congenital hypopituitarism. *Indian J. Pediatr.* 2019; 86(5): 412–6. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2833-7>
19. Mauvais F.X., Gonzales E., Davit-Spraul A., Jacquemin E., Bruner R. Cholestasis reveals severe cortisol deficiency in neonatal pituitary stalk interruption syndrome. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147750>
20. Kareva M.A., Orlova E.M., Melikyan M.A., Vorontsov A.V., Vladimirova V.P., Peterkova V.A. Hypoglycemia as a manifestation of congenital multiple pituitary hormone deficiency in patients without growth retardation: a clinical series. *Problemy endokrinologii.* 2017; 63(3): 182–8. <https://doi.org/10.14341/probl2017633182-188> (in Russian)
21. Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Gevorkyan A.I., Smirnov I.E. Features of diagnosis of biliary atresia in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(2): 79–84. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-79-84> (in Russian)
22. Volynets G.V., Khavkin A.I., Panfilova V.N., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Smirnov I.E. Method of differential diagnosis of congenital cholestatic diseases in young children. Patent RF № 2670619 C9; 2018. (in Russian)
23. Volynets G.V., Potapov A.S., Gevorkyan A.K., Smirnov I.E., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Step-by-step diagnosis in children with Alagille syndrome. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(5): 268–74. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-268-274](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-268-274) (in Russian)
24. Volynets G.V., Khavkin A.I., Panfilova V.N., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., et al. Differential diagnosis of congenital cholestatic diseases in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017; (8): 67–74. (in Russian)
25. Wood K., Nanduri V., Merchant N. Is it micropenis? Does size matter? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 102(4): F345. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311874>
26. Auer M.K., Stieg M.R., Crispin A., Sievers C., Stalla G.K., Kopczak A. Primary empty sella syndrome and the prevalence of hormonal dysregulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(7): 99–105. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0099>
27. Garcia-Filion P., Epport K., Nelson M. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics.* 2008; 121(3): e653–659. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1825>
28. Borchert M., Garcia-Filion P. The syndrome of optic nerve hypoplasia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2008; 8(5): 395–403. <https://doi.org/10.1007/s11910-008-0061-7>
29. Volynets G.V. Familial intrahepatic cholestasis in children: problems and prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2019; 22(6): 388–94. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-388-394> (in Russian)
30. Pierce M., Madison L. Evaluation and initial management of hypopituitarism. *Pediatr. Rev.* 2016; 37(9): 370–6. <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0081>
31. Bolia R., Srivastava A. Hypopituitarism related cholestatic jaundice: important to recognise, rewarding to treat but difficult to diagnose! *Indian J. Pediatr.* 2019; 86(5): 401–2. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02922-7>

Сведения об авторах:

Басаргина Милана Александровна, канд. мед. наук, зав. отд.-ом патологии новорождённых детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: basargina.ma@nczd.ru; **Евлоева Хадиджат Саварбековна**, аспирант каф. факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: evloeva1994maga@mail.ru