 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633182-188

Гипогликемический синдром в дебюте врожденного гипопитуитаризма у пациентов без задержки роста: серия клинических случаев

© М.А. Карева, Е.М. Орлова, М.А. Меликян, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова, В.А. Петеркова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Врожденный гипопитуитаризм чаще всего диагностируется в детском возрасте на основании задержки роста. Ранними проявлениями данной патологии являются тяжелые жизнеугрожающие гипогликемии и синдром холестаза в неонатальном и раннем детском возрасте. Выявление на МРТ синдрома «разрыва» воронки гипофиза позволяет подтвердить врожденный гипопитуитаризм.

Представлено описание 6 клинических случаев. Причиной обращения всех пациентов были рецидивирующие кетотические гипогликемии с раннего возраста. Средний возраст дебюта гипогликемии составил 1 год 4 мес, а средний возраст первичного эндокринологического обследования — 3 года 9 мес. На момент первого эндокринологического обследования ни один из пациентов не имел задержки роста. В 4 из 6 случаев имелись указания на неонатальную длительную желтуху. При гормональном обследовании у всех пациентов было выявлено снижение содержания свТ4 (в среднем 8,6 пмоль/л при нижней границе нормы 10 пмоль/л) при нормальном или умеренно повышенном содержании ТТГ, что свидетельствовало в пользу вторичного гипотиреоза. Концентрация кортизола у всех пациентов была снижена и колебалась от 37 до 130 нмоль/л (составляя в среднем 92 нмоль/л). Содержание ИФР1 у большинства пациентов было ниже определимых значений (< 25 нг/мл) и ни у кого не достигало нормы. У всех детей концентрация пролактина была повышена: от 540 до 1778 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л).

По данным МРТ головного мозга, у всех детей была выявлена идентичная картина изменений хиазмально-селлярной области: гипоплазия аденогипофиза, аплазия воронки гипофиза и эктопия нейрогипофиза в область хиазмы и гипоталамических структур.

Синдром кетотических гипогликемий может являться дебютом врожденного гипопитуитаризма при отсутствии задержки роста. Лабораторные признаки вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма и низкого содержания в крови ИФР1 в сочетании с синдромом «разрыва» ножки гипофиза (по данным МРТ) могут быть достаточными для диагностики гипопитуитаризма у детей с гипогликемическим синдромом и не требовать проведения СТГ-стимуляционных проб.

Ключевые слова: клинический случай врожденного гипопитуитаризма, гипогликемический синдром, синдром «разрыва» воронки гипофиза, синдром холестаза.

Hypoglycemia as a manifestation of congenital multiple pituitary hormone deficiency in patients without growth retardation: a clinical series

© Maria A. Kareva, Elizaveta M. Orlova, Maria A. Melikyan, Alexandr V. Vorontsov, Victoria P. Vladimirova, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital hypopituitarism is usually diagnosed in children with growth retardation. Severe life-threatening hypoglycemia and cholestasis can be early manifestations of hypopituitarism in neonates. The pituitary stalk interruption syndrome revealed by MRI confirms the diagnosis of congenital hypopituitarism.

We report six cases of children admitted with recurrent ketotic hypoglycemia since early age. The median age of the first clinical presentation of hypoglycemia was 16 months. The median age at primary endocrinological examination was 45 months. At the first examination none of the patients had growth failure. Neonatal jaundice was noticed in four patients. Free T4 levels were decreased in all the patients (median level, 8.6 pmol/l; the lower limit of normal being 10 pmol/l), while the TSH level was normal or moderately increased, suggesting secondary hypothyroidism. Cortisol levels were low (median 92 nmol/L; range, 37—130 nmol/l). IGF-1 level was below the limit of detection (<25 ng/ml) in all patients and reached the normal values in none of patients. All children had elevated prolactin levels: 540—1778 mU/l (normal level, 90—540 mU/l). MRI of the brain revealed similar abnormalities in the chiasmal sellar region in all the patients: anterior pituitary hypoplasia, thin or interrupted pituitary stalk, ectopic neurohypophysis into the chiasm and the hypothalamic structures.

Ketotic hypoglycemia can be the first manifestation of congenital hypopituitarism before the growth failure. Hormonal results showing secondary hypothyroidism, secondary adrenal failure, low IGF-1 and pituitary stalk interruption syndrome detected by MRI are sufficient for making the diagnosis of congenital combined pituitary deficiency in children with hypoglycemia; GH-stimulation tests could be avoided in these cases.

Keywords: case report, congenital hypopituitarism, pituitary stalk interruption syndrome, hypoglycemia, neonatal cholestasis.

Врожденный гипопитуитаризм — редкое заболевание, часто манифестирующее в неонатальном периоде жизнеугрожающими гипогликемиями и синдромом холестаза. Неспецифичность клинической картины и сложность интерпретации гормональных показателей в неонатальном возрасте приводят к поздней диагностике врожденного гипопитуитаризма. Заболевание выявляется в детском возрасте на основании задержки роста или позже по отсутствию своевременного пубертата. МРТ голов-

Copyright © 2017 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl2017633182-188

ного мозга при подозрении на врожденный гипопитуитаризм в большом проценте случаев позволяет выявить синдром «разрыва» воронки гипофиза в раннем возрасте и своевременно начать необходимую заместительную гормональную терапию.

Описание случаев

Приводим описание 6 клинических случаев (клинико-лабораторные данные представлены в **табл. 1**). Все дети были обследованы по поводу повторных гипогликемических состояний. У 2 пациентов гипогликемия была зафиксирована в первые сутки жизни. У всех детей с 1,5—2 лет отмечались эпизоды кетотических гипогликемий, развивающихся, как правило, в утренние часы и/или на фоне инфекционных заболеваний. Два ребенка длительно получали противосудорожную терапию без эффекта. Средний возраст эндокринологического обследования составил 3 года 9 мес, тогда как средний возраст выявления гипогликемии — 1 год 4 мес.

В 4 из 6 случаев имелись указания на затянувшуюся желтуху в неонатальном периоде, причем у двух детей настолько выраженную, что проводилось обследование для исключения атрезии желчевыводящих путей. По данным лабораторного обследования, отмечалось повышение как прямой, так и непрямой фракции билирубина и значительное повышение печеночных трансаминаз. У всех пациентов синдром холестаза купировался к 3—5 мес жизни на фоне приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты или самостоятельно.

Наличие кетотических гипогликемий является показанием к исключению дефицита контринсулярных гормонов: кортизола и гормона роста. На момент первичного обследования ни один из детей, включая самого старшего ребенка 8 лет, не имел задержки роста (SDS роста от –0,6 до +1,8). По результатам клинического осмотра, данных за первичную надпочечниковую недостаточность не было. При гормональном обследовании у всех пациентов было выявлено снижение концентрации свТ4 (среднее значение 8,6 пмоль/л при нижней границе нормы 10 пмоль/л) при нормальном или умеренно повышенном содержании ТТГ, что свидетельствовало в пользу вторичного гипотиреоза. Концентрация кортизола у всех пациентов была снижена: от 37 до 130 нмоль/л (среднее значение 92 нмоль/л). У одного пациента уровень кортизола, определявшийся на фоне гипогликемии, составил 344 нмоль/л при норме более 500 нмоль/л. Содержание ИФР1 у большинства пациентов было ниже определимых значений (<25 нг/мл) и ни у кого не достигало нормы. У всех детей содержание пролактина было повышено от 540 до 1778 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л). Таким образом, все дети имели лабораторные признаки гипопитуитаризма (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм и дефицит гормона роста).

Трем пациентам проводились СТГ-стимуляционные пробы с клофелином, которые показали тотальный СТГ-дефицит (уровень гормона роста ни в одной точке не превышал 0,5 нг/мл) при отсутствии у детей задержки роста.

По данным МРТ головного мозга, у всех детей была выявлена идентичная картина изменений хиазмально-селлярной области: гипоплазия аденогипофиза, аплазия воронки гипофиза и эктопия нейрогипофиза в область хиазмы и гипоталамических структур. Других патологических изменений структуры головного мозга выявлено не было ни у одного из пациентов.

Четырем пациентам был проведен молекулярно-генетический анализ методом NGS с панелью генов, ответственных за развитие гипопитуитаризма. Панель включала и гены, аномалии которых находили при синдроме «разрыва» воронки гипофиза. Ни в одном случае патологических изменений выявлено не было.

Всем пациентам была рекомендована заместительная терапия глюкокортикоидами и левотироксином. Учитывая отсутствие задержки роста, только 3 из 6 пациентов была рекомендована терапия препаратами гормона роста. Несмотря на заместительную терапию, у большинства пациентов сохранялись эпизоды гипогликемических состояний на фоне стресса или инфекционного заболевания, но их частота была значительно ниже.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Пациент 1. Девочка впервые обследована в ЭНЦ в возрасте 2 лет 7 мес в связи с повторными эпизодами гипогликемии. Из анамнеза известно, что с рождения девочка наблюдалась по поводу желтухи, обусловленной холестазом. У ребенка подозревали атрезию желчевыводящих протоков, но результаты биопсии печени исключили данную патологию. Синдром холестаза был купирован к 5-му месяцу жизни на фоне приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты. К двум годам у девочки педиатр выявил избыточную массу тела и рекомендовал отказаться от ночного кормления и снизить количество углеводов в пище. На этом фоне в возрасте 2 лет 3 мес у ребенка впервые утром развился эпизод потери сознания с судорогами, была зафиксирована гипогликемия — 1,9 ммоль/л. Повторный эпизод гипогликемии развился спустя 2 мес на фоне ОРВИ, тогда же была обнаружена высокая концентрация кетоновых тел в моче.

При поступлении в возрасте 2 лет 7 мес рост 96,2 см (SDS: 1,8), масса тела 18,8 кг (SDS имт: 2,59). Ребенок правильного телосложения, отсутствовали

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633182-188

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с врожденным гипопитуитаризмом

Пациент	Пол	Возраст дебюта гипогликемии	Синдром холестаза в неонатальном периоде	Возраст первичного обследования	SDS роста	свТ4, пмоль/л (10—20)	Кортизол, нмоль/л (150—650)	ИФР1, нг/мл	Пролактин, мЕд/л (90—540)
11. *С.*	Ж	2 года 3 мес	+	2 года 7 мес	1,18	7,78	117	<<25	844
22. *Т.*	М	3 мес	+	3 года 5 мес	-0,15	6,9	112	<25	1778
33. *М.*	Ж	2 года 4 мес		2 года 6 мес	0,19	8,0	65	<25	542
44. *Ф.*	М	2 года	+	3 года 3 мес	-0,6	10,0	130	28	524
55. *К.*	М	Неонатально, затем 1 год 4 мес	+	2 года 8 мес	-0,6	9,5	344 на фоне гипогликемии	<25	686
66. *П.*	Ж	Неонатально		8 лет 8 мес	0,27	9,6	37,3	32	926

Примечание. В скобках — норма.

стигмы дисэмбриогенеза, обращала на себя внимание избыточная масса тела. По органам и системам, по данным клинического осмотра, патологии выявлено не было, размеры печени соответствовали возрастной норме.

Гормональный анализ крови выявил вторичный гипотиреоз (свТ4 7,8 пмоль/л, норма 11,5—20,4), ТТГ 3,2 мМЕ/мл (0,5—3,5) и низконормальную концентрацию кортизола в крови — 117,4 нмоль/л (77—630), уровень ИФР1 не поддавался определению (<25 нг/мл); содержание пролактина было повышено — 844,3 мЕд/л (99—540). Содержание инсулина в крови составляла 0,2 мкЕд/мл на фоне гликемии 3,4 ммоль/л. Таким образом, у девочки с кетотическими гипогликемиями имелись признаки вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма и дефицита гормона роста при отсутствии задержки роста. При МРТ головного мозга выявлена гипоплазия аденогипофиза, аплазия воронки гипофиза и эктопия нейрогипофиза — классическая «триада», или синдром «разрыва» воронки гипофиза, характерная для пациентов с врожденным гипопитуитаризмом.

Учитывая наличие неонатального синдрома холестаза в сочетании с кетотическими гипогликемиями, выявленные лабораторные признаки гипопитуитаризма и данные МРТ, ребенку был установлен диагноз врожденного гипопитуитаризма и назначена заместительная терапия кортефом и L-тироксином. Принимая во внимание высокий рост девочки, от терапии гормоном роста решено было воздержаться. При динамическом наблюдении на фоне интеркуррентных заболеваний, несмотря на заместительную терапию глюкокортикоидами, отмечались эпизоды гипогликемии с потерей сознания, что потребовало назначения препаратов гормона роста. Срок динамического наблюдения за ребенком на сегодняшний день составляет 5 лет. После начала терапии препаратами гормона роста эпизод гипогликемических судорог был зафиксирован однократно на фоне травмы и стресса (на ребенка напала собака). У девочки отмечаются высокие темпы роста на минимальной дозе гормона роста (0,02 мг/кг/сут), отмечена нормализация массы тела.

Пациент 2. Мальчик родился в срок с массой тела 2600 г и длиной 54 см. При рождении выявлен двусторонний крипторхизм. В связи с длительной желтухой у ребенка заподозрена аномалия развития желчевыводящих путей (атрезия внутрипеченочных протоков?), но в возрасте 2 мес диагноз был исключен. С 2,5 мес у мальчика отмечаются генерализованные судороги по утрам с периодичностью 1 раз в 6 мес. В возрасте 1 года установлен эписиндром и рекомендована противосудорожная терапия депакином, который мальчик получал в дозе 500 мг/сут до 3-летнего возраста. Несмотря на терапию, у мальчика судороги повторялись. В возрасте 2 лет 3 мес на фоне судорог зафиксирована гипогликемия, судороги были купированы внутривенным введением глюкозы.

Впервые ребенок обследован эндокринологом в ЭНЦ в возрасте 3 лет 5 мес, когда рост ребенка составлял 97 см (SDS: –0,15), масса тела 14 кг (SDS имт: –1,0). При осмотре стигм дисэмбриогенеза не выявлено, сердечно-сосудистая и легочная система без патологии, печень и селезенка не увеличены, определялся двусторонний паховый крипторхизм. По данным лабораторного обследования выявлен вторичный гипотиреоз (свТ4 6,9 пмоль/л, ТТГ 1,0 мЕд/л), вторичный гипокортицизм (кортизол 112 нмоль/л), низкая концентрация ИФР1 (<25 нг/мл) и повышенная концентрация пролактина (1778 мЕд/л). По данным МРТ определялась гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза и агенезия воронки. Ребенку был установлен диагноз гипопитуитаризма и назначена заместительная терапия L-тироксином, гормоном роста и глюкокортикоидами.

При динамическом наблюдении у ребенка отмечались хорошие темпы роста, но 1 раз в 2 года возникали гипогликемические состояния, несмотря на парентеральное введение глюкокортикоидов во время интеркуррентных заболеваний. В возрасте 13 лет при пробе с ГнРГ не было получено адекватного ответа гонадотропинов, на основании чего диагности-

рован гипогонадотропный гипогонадизм и начата терапия препаратами тестостерона. Срок динамического наблюдения составляет 13 лет.

Пациент 3. Девочка родилась в срок путем кесарева сечения (ягодичное предлежание) массой тела 3290 г и длиной 52 см. В 1-е сутки жизни отмечалось апноэ, гликемия не измерялась. Отмечалась затяжная желтуха. Раннее развитие по возрасту.

В возрасте 2 лет 4 мес на фоне ОРВИ и отказа от еды развились судороги и была зафиксирована гипогликемия. Впервые обследована эндокринологом в ЭНЦ в возрасте 2,5 лет, SDS роста: 0,19. Обращало внимание перераспределение подкожной жировой клетчатки по абдоминальному типу при отсутствии избытка массы тела (SDS имт: 1,2). При обследовании отмечалось снижение свТ4 до 8 пмоль/л при небольшом повышении концентрации ТТГ (8,7 мЕд/л). При УЗИ щитовидной железы патологии не выявлено. Также отмечалось снижение коцентрации кортизола до 65 нмоль/л при нормальном содержании АКТГ, снижение концентрации ИФР1 (<25 нг/мл) и небольшое повышение концентрации пролактина до 542 мЕд/л. Девочке была рекомендована заместительная терапия кортефом и L-тироксином. Учитывая хорошую скорость роста, от терапии гормоном роста решено было воздержаться. На фоне терапии однократно отмечались гипогликемические судороги на фоне пищевой токсикоинфекции.

В возрасте 5 лет рост девочки составлял 107,4 см (SDS: 0,04), отмечалась удовлетворительная скорость роста — 6,23 см/год (SDS: –0,39). Была проведена СТГ-стимуляционная проба с клофелином, на которой не отмечалось адекватного выброса гормона роста (максимальная концентрация на фоне стимуляции составила 0,3 нг/мл). При МРТ головного мозга выявлена гипоплазия аденогипофиза и воронки и эктопия нейрогипофиза. Таким образом, был подтвержден дефицит гормона роста и рекомендована заместительная терапия. Срок динамического наблюдения составляет 5 лет; на фоне терапии гормоном роста, кортефом и L-тироксином гипогликемических состояний больше не отмечалось, темпы роста удовлетворительные.

Пациент 4. Мальчик родился на 42-й неделе массой тела 4200 г и длиной 57 см. В перинатальный период отмечалась затяжная желтуха, которую связывали с внутриутробной инфекцией. Раннее развитие без особенностей.

Впервые в возрасте 2 лет на фоне ОРВИ отмечался эпизод повторной рвоты и судорог. Подобные эпизоды повторялись трижды в течение года. При ЭЭГ эпиактивности выявлено не было. В возрасте 3 лет 3 мес на фоне судорог зафиксирована гипогликемия 1 ммоль/л и кетонурия.

В возрасте 3 лет 3 мес впервые обследован эндокринологом в ЭНЦ, где на основании сниженной концентрации свТ4 (10 пмоль/л), кортизола крови (130 нмоль/л) и низкой концентрации ИФР1 (28 нг/мл) был заподозрен гипопитуитаризм. Рост ребенка соответствовал возрастной норме (SDS: –0,6), но отмечалась задержка костного созревания (костный возраст соответствовал 18 мес при паспортном 3 года 3 мес). При МРТ головного мозга выявлена гипоплазия гипофиза и эктопия нейрогипофиза в области дна III желудочка. Ребенку была рекомендована заместительная терапия гормоном роста, глюкокортикоидами и левотироксином.

Однако по месту жительства ребенку было отказано в терапии препаратами гормона роста вследствие отсутствия данных СТГ-стимуляционных проб. У ребенка дважды в течение года отмечались гипогликемические состояния с судорогами на фоне интеркуррентных заболеваний.

При повторном обследовании в возрасте 4,5 года рост ребенка составлял 103,2 см (SDS: –0,64), масса тела 23,4 кг (SDS имт: 3,58). Мальчику была проведена проба с клофелином, максимальный выброс гормона роста составил 0,2 нг/мл, что подтвердило тотальный СТГ-дефицит. С 4,5 года ребенок получает заместительную терапию препаратами гормона роста с хорошим эффектом. За последующие 4 года гипогликемических состояний не отмечалось.

Пациент 5. Мальчик родился в срок путем кесарева сечения в связи с поперечным положением плода массой тела 3390 г, длиной 53 см. В роддоме у ребенка зафиксирована бессимптомная гипогликемия 1,8 ммоль/л, обследования не проводилось.

Раннее развитие у ребенка проходило без особенностей. Ежедневно ребенок получал в ночное время сладкие напитки. В возрасте 1 года 4 мес на фоне полного здоровья в утренние часы до еды у ребенка развился судорожный приступ, который купировался самостоятельно, гликемия не исследовалась. В возрасте 1 год 7 мес — эпизод повторной рвоты и помрачения сознания, выявлена гипогликемия 0,86 ммоль/л. Затем приступы повторялись 2 раза, купировались сладкими напитками.

Впервые ребенок обследован эндокринологом в возрасте 2 лет 8 мес, когда рост ребенка составлял 89 см (SDS роста: –0,68), масса тела 18 кг (SDS имт: 3,9). При клиническом осмотре обращало на себя внимание ожирение и микропенис, яички пальпировались в мошонке.

При лабораторном обследовании выявлены признаки вторичного гипотиреоза (свТ4 9,5 пмоль/л, ТТГ 1,8 мЕд/л), снижение концентрации ИФР1 (<25 нг/мл) и повышение концентрации пролактина до 686 мЕд/л. На фоне гипогликемии 2,0 ммоль/л, возникшей натощак, содержание кортизола крови составило 344 нмоль/л (в норме уровень кортизола на фоне гипогликемии должен превышать 500 нмоль/л). При МРТ головного мозга выявлен синдром «разрыва» воронки гипофиза. Проведенное обследование позволило установить диагноз врожденного ги-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633182-188

попитуитаризма и начать заместительную гормональную терапию. За последующие 5 лет наблюдения у ребенка имеются удовлетворительные темпы роста, сохраняется избыток массы тела, дважды на фоне интеркуррентных заболеваний отмечались эпизоды гипогликемии с рвотой без судорог, купирующиеся внутримышечным введением гидрокортизона.

Пациент 6. Девочка родилась в срок массой тела 3350 г, длиной 54 см. На 2-е сутки жизни развились судороги, апноэ на фоне гипогликемии 0,9 ммоль/л. Следующий эпизод судорог на фоне гликемии 1,7 ммоль/л возник в возрасте 1 года на фоне полного здоровья в утренние часы. В дальнейшем судорожные приступы повторялись с частотой 1 раз в 4—6 мес на фоне инфекционных заболеваний или стресса. Ребенок получал противосудорожную терапию в течение 4 лет без эффекта.

Впервые эндокринологом девочка была обследована в возрасте 8 лет 8 мес в связи с гипогликемическим синдромом. На тот момент рост девочки составлял 130,2 см (SDS: 0,27), скорость роста — 4,93 см/год (SDS: –0,84). При гормональном обследовании обнаружена низкая концентрация свТ4 — 9,6 пмоль/л (10—23), кортизола — 37,3 нмоль/л (150—650), ИФР1 — 32 нг/мл (98—237) и повышенная концентрация пролактина — 926 мЕд/л (90—540). Девочке была проведена СТГ-стимуляционная проба с клофелином, максимальная концентрация гормона роста составила 0,5 нг/мл, что подтверждает тотальный СТГ-дефицит. При МРТ головного мозга выявлен синдром «разрыва» ножки гипофиза. В возрасте 8 лет 8 мес была начата заместительная гормональная терапия L-тироксином, кортефом и гормоном роста. На фоне терапии у девочки сохранились эпизоды неукротимой рвоты с потерей сознания, которые купируются парентеральным введением гидрокортизона и глюкозы. В возрасте 9 лет отмечено начало пубертата.

Обсуждение

Основной причиной обращения детей с гипопитуитаризмом к эндокринологу является задержка роста. Хорошо известно, что клиническими признаками врожденного дефицита гонадотропных гормонов у мальчиков являются микропенис и крипторхизм. Внутриутробный дефицит контринсулярных гормонов кортилоза и гормона роста может приводить к гипогликемическому синдрому в период новорожденности. Однако диагноз множественного дефицита гормонов аденогипофиза, как правило, устанавливается позже, на основании задержки роста. В нашей когорте пациентов поводом для обращения к эндокринологу послужили повторные гипогликемические состояния. Средний возраст диагностики гипопитуитаризма в нашей группе пациентов составил 2,5 года. На этот момент ни у кого из пациентов не отмечалось задержки роста (средний показатель SDS роста: +0,4). У 2 пациентов в нашей группе имелись анамнестические указания на неонатальную гипогликемию, но затем на фоне частого кормления в течение 1-го года жизни гипогликемических состояний у детей не отмечалось. Дебют гипогликемического синдрома у большинства наших пациентов был связан с прекращением ночного кормления или с развитием интеркуррентных заболеваний (средний возраст 2 года).

Одним из ранних симптомов врожденного гипопитуитаризма является затяжная желтуха, обусловленная холестазом. В нашей группе пациентов синдром холестаза отмечался у 5 новорожденных. У 2 детей подозревали атрезию желчевыводящих путей, но на фоне лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты холестаз разрешился к 3-му и 5-му месяцам жизни. Синдром холестаза связывают с внутриутробным и перинатальным дефицитом глюкокортикоидов, поскольку у пациентов с изолированным дефицитом кортизола также отмечается затяжная желтуха. В исследовании F. Mauvais и соавт. [1] было показано, что у детей с врожденным гипопитуитаризмом и холестазом концентрация кортизола была значительно ниже, чем у пациентов без нарушения оттока желчи, тогда как концентрации свТ4 и ИФР1 практически не различались Назначение этим пациентам заместительной терапии глюкокортикоидами приводило к купированию симптомов холестаза.

Причиной врожденного гипопитуитаризма у всех наших пациентов явился синдром «разрыва» воронки гипофиза, который, по данным МРТ, характеризуется триадой симптомов: гипоплазия аденогипофиза, гипо/аплазия воронки и эктопия задней доли гипофиза. Впервые синдром «разрыва» воронки гипофиза был описан в 1987 г. [2]. Частота встречаемости этого синдрома, по данным литературы [3], составляет 1:200 000. Как правило, описанная триада встречаются среди спорадических случаев гипопитуитаризма и редко наблюдается при семейных формах (до 5%) [4]. Причина развития данного синдрома неизвестна. Первоначально было замечено, что среди пациентов с «разрывом» воронки гипофиза большинство (60% против 4% в популяции) было рождено в ягодичном предлежании [5]. Была сформулирована теория механического разрыва стебля гипофиза в момент родов за счет натяжения стебля и травмы в узком месте диафрагмы турецкого седла или возникающей ишемии данной области. По мере накопления клинических данных были описаны пациенты, рожденные в головном предлежании без сопутствующей гипоксии или рожденные путем кесарева сечения [6]. В настоящий момент высокий процент ягодичного предлежания среди пациентов с гипопитуитаризмом объ-

ясняют врожденным дефицитом гормонов аденогипофиза или дефицитом других факторов, приводящих к снижению двигательной активности плода [6]. При проведении генетических исследований среди пациентов с синдромом «разрыва» воронки гипофиза мутации в генах, участвующих в эмбриональном развитии гипофиза, выявляются крайне редко. Наибольший процент мутаций выявлен в генах *LHX3/LHX4*, имеются также единичные описания классической «триады» с мутациями в генах *PIT1, PROP1, PROKR2, OTX2, TGIF, HESX1* [7]. С помощью экзомного секвенирования недавно были выявлены мутации в генах *GPR161* и *CDON* у пациентов с синдромом разрыва стебля гипофиза [8, 9]. Данные гены участвуют в сигнальном пути Hedgehog в период эмбрионального развития гипоталамо-гипофизарной системы. При проведении молекулярно-генетического анализа у наших пациентов мутаций в генах, участвующих в дифференцировке гипофиза, выявлено не было.

Гиперпролактинемия, которая наблюдалась у всех наших пациентов, выявляется в 4—36% случаев при врожденном гипопитуитаризме с синдромом «разрыва» стебля гипофиза [10]. Причиной возникновения гиперпролактинемии у этих пациентов считается снижение дофаминергического торможения секреции пролактина за счет прерывания связи между гипоталамусом и гипофизом при аплазии воронки гипофиза.

Заключение

Синдром кетотических гипогликемий может являться дебютом врожденного гипопитуитаризма при отсутствии задержки роста. Неонатальный холестатический синдром часто встречается у пациентов с врожденным гипопитуитаризмом. Лабораторные признаки вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма и низкая концентрация ИФР1 в сочетании с синдромом «разрыва» ножки гипофиза (по данным МРТ) могут быть достаточными для диагностики гипопитуитаризма у детей с гипогликемическим синдромом и не требовать проведения СТГ-стимуляционных проб. Заместительная терапия препаратами гормона роста и глюкокортикоидами необходима для профилактики гипогликемического синдрома у детей с врожденным гипопитуитаризмом, обусловленным синдромом «разрыва» ножки гипофиза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Mauvais FX, Gonzales E, Davit-Spraul A, et al. Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147750. doi: 10.1371/journal.pone.0147750
2. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology*. 1987;165(2):487-489. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659371
3. Wang CZ, Guo LL, Han BY, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis. *J Neuroendocrinol*. 2017;29(1). doi: 10.1111/jne.12451
4. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):457-465. doi: 10.1530/EJE-10-0892
5. Cruikshank DP. Breech presentation. *Clin Obstet Gynecol*. 1986;29(2):255-263.
6. Kulkarni C, Moorthy S, Pullara SK, et al. Pituitary stalk transection syndrome: Comparison of clinico-radiological features in adults and children with review of literature. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(3):182-185. doi: 10.4103/0971-3026.107179
7. Wang CZ, Guo LL, Han BY, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis. *J Neuroendocrinol*. 2017;29(1). doi: 10.1111/jne.12451
8. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E140-E147. doi: 10.1210/jc.2014-1984
9. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, et al. A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):12-15. doi: 10.1210/jc.2015-2995
10. Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. *PLoS One*. 2013;8(1):e53579. doi: 10.1371/journal.pone.0053579

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карева Мария Андреевна, к.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, Russia, 117036]; тел.: +7(985)782-80-73; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1320-6561; eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Орлова Елизавета Михайловна, к.м.н. [Elizaveta M. Orlova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6196-5322; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

Меликян Мария Арменаковна, к.м.н. [Maria A. Melikyan, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1491-2460; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikian.maria@gmail.com

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н. [Alexandr V. Vorontsov, MD, PhD, Prof]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3074-6930; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7775-7568; eLibrary SPIN: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н. [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5507-4627; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 22.03.2017. Одобрена к публикации: 05.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карева М.А., Орлова Е.М., Меликян М.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Петеркова В.А. Гипогликемический синдром в дебюте врожденного гипопитуитаризма у пациентов без задержки роста: серия клинических случаев // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 182—188.

doi: 10.14341/probl2017633182-188

TO CITE THIS ARTICLE:

Kareva MA, Orlova EM, Melikyan MA, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Peterkova VA. Hypoglycemia as a manifestation of congenital multiple pituitary hormone deficiency in patients without growth retardation: clinical series. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(3):182-188.

doi: 10.14341/probl2017633182-188