

А.В. ДЕГТЯРЕВА^{1,2}, д.м.н., А.А. ПУЧКОВА¹, к.м.н., А.В. БОЛМАСОВА¹, к.м.н., М.А. МЕЛИКЯН³, к.м.н.

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

ХОЛЕСТАЗ, ГИПОГЛИКЕМИЯ И НЕОБЫЧНЫЙ ФЕНОТИП

КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА В СОСТАВЕ СИНДРОМА МОНОСОМИИ 18P-

Синдром моносомии 18p – крайне редкое заболевание (1:50000 новорожденных, родившихся живыми). Врожденный гипопитуитаризм является одним из проявлений данного синдрома в 13% случаев.

Редкость данной патологии обуславливает трудности ранней диагностики врожденного гипопитуитаризма в силу недостаточной осведомленности среди педиатров и неонатологов.

В данной статье представлен клинический случай врожденного гипопитуитаризма у девочки с синдромом моносомии 18p, который проявился после рождения симптомами холестаза и гипогликемией.

Ключевые слова: синдром моносомии 18p, врожденный гипопитуитаризм, синдром de Grouchy, неонатальный холестаз, гипогликемия.

A.V. DEGTYAREVA^{1,2}, MD, A.A. PUCHKOVA¹, PhD in medicine, A.V. BOLMASOVA¹, PhD in medicine, M.A. MELIKYAN³, PhD in medicine

¹ Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CHOLESTASIS, HYPOGLYCEMIA AND UNUSUAL PHENOTYPE AS THE MANIFESTATIONS OF CONGENITAL HYPOPITUITARISM AS PART OF MONOSOMY 18P- SYNDROME

The monosomy 18p-syndrome refers to an extremely rare disorder (1:50,000 live-born infants). Congenital hypopituitarism is one of the manifestations of this syndrome in 13% of cases.

The rarity of this pathology causes difficulties in the early detection of congenital hypopituitarism due to lack of awareness among paediatricians and neonatologists.

The article presents a clinical case of congenital hypopituitarism in a girl with monosomy 18p-syndrome, which manifested itself after birth in the form of cholestasis and hypoglycaemia.

Keywords: monosomy 18p-syndrome, congenital hypopituitarism, De Grouchy syndrome, neonatal cholestasis, hypoglycaemia.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром моносомии короткого плеча 18-й хромосомы (18p- синдром, синдром de Grouchy) впервые был описан в 1963 г. французским генетиком Jean de Grouchy. Это редкое генетическое заболевание с частотой встречаемости 1:50000 живых новорожденных, которое чаще проявляется у девочек [1, 2]. Этиология данного заболевания связана с полной или частичной делецией короткого плеча 18-й хромосомы и в 2/3 случаев является de novo [3]. Беременность и роды обычно протекают без особенностей, однако пациенты с моносомией короткого плеча 18-й хромосомы могут иметь низкую массу тела при рождении. Проявления данного заболевания крайне вариабельны и могут сильно отличаться у разных пациентов. К очень частым симптомам относятся умственная отсталость (средний уровень IQ 69 (51–99)), задержка речи и роста [4]. К частым проявлениям данной патологии можно отнести голопросенцефалические пороки развития головного мозга, птоз, катаракту, плоскую спинку носа, широкий рот с короткой верхней

губой, микрогнатию, оттопыренные уши, короткую шею с крыловидными складками, кифосколиоз, вывих бедра, косолапость, воронкообразную грудную клетку, пупочную и паховую грыжу, кариес [5]. Из пороков внутренних органов чаще встречаются врожденные пороки сердца [6]. У отдельных пациентов описаны аутоиммунные заболевания, алопеция, мышечная дистония. Гипопитуитаризм встречается в 13% случаев и характеризуется дефицитом гормонов передней доли гипофиза [7]. При этом у пациентов на первый план могут выступать такие симптомы, как гипогликемия и холестаз. Своевременное назначение заместительной терапии способствует полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако, учитывая неспецифичность данных симптомов, а также редкую частоту встречаемости врожденного гипопитуитаризма, постановка диагноза и начало заместительной терапии может быть значительно отсрочено, что непосредственно влияет на общий прогноз.

Цель: клиническое наблюдение ребенка с врожденным гипопитуитаризмом в составе редкого синдрома моносомии 18-й хромосомы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Анамнез: Доношенная девочка родилась у женщины 39 лет, от 5-й беременности (1-я беременность в 1990 г., родился доношенный здоровый мальчик; 2-я беременность – 1993 г. и 3-я беременность – 1996 г. – медицинский аборт; 4-я беременность – 2008 г. – родился доношенный здоровый мальчик). Роды 3-е самопроизвольные в срок. Масса тела при рождении – 3210 г, длина – 50 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Состояние при рождении расценивалось как тяжелое, обусловленное синдромом угнетения.

Анамнез заболевания: При рождении были выявлены особенности фенотипа: широкий рот, низко расположенные ушные раковины, плоская переносица (рис. 1). В течение первых 13 ч жизни тяжесть состояния была обусловлена синдромом угнетения, отмечался эпизод апноэ, который купирован тактильной стимуляцией. При измерении глюкозы крови показатель составлял 0,7 ммоль/л, в связи с чем проводилось внутривенное введение растворов глюкозы. У девочки отмечалась выраженная мышечная гипотония и нарушение сосательного рефлекса.

Сочетание гипогликемии и синдрома холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений, и в том числе гипопитуитаризма

К концу первых суток жизни у ребенка появилась иктеричность кожных покровов, в связи с чем проводилась фототерапия. При динамическом обследовании на 2-е сутки жизни показатель билирубина определялся билитестом и был в пределах возрастной нормы, не более 256 мкм/л. В возрасте 3–4 суток жизни отмечалось усиление желтухи, в связи с чем фототерапию возобновили, однако сывороточный уровень билирубина не исследовался.

На 5-е сутки жизни в связи с сохраняющейся желтухой (несмотря на проводимую фототерапию), синдромом угнетения ЦНС ребенок переводится в детское отделение. При обследовании общий билирубин – 360 мкм/л, прямой – 46 мкм/л. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, малый размер желчного пузыря (10,9 x 2,4 мм) с утолщенными стенками; умеренное увеличение селезенки в размерах; свободная жидкость в области нижнего полюса селезенки. В возрасте 9 суток жизни с подозрением на атрезию желчевыводящих путей ребенок переведен в хирургическое отделение.

При обследовании в хирургическом отделении отмечалось умеренное увеличение размеров печени (+2,5 см из-под правой реберной дуги), увеличение селезенки

(+1,5 см из-под левой реберной дуги), стул – гипохолчный, моча светлая. Биохимическое исследование крови выявило легкое повышение уровня АСТ (55 Ед/л (норма до 40 Е/л)), при нормальном уровне АЛТ (35 Ед/л (норма до 40 Е/л)), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (билирубин общий-222,2 мкм/л, прямой билирубин – 49 мкм/л), повышение холестерина в 1,4 раза, триглицеридов в 1,6 раза. Другие биохимические маркеры холестаза: ЩФ, ГГТ оставались в пределах нормы. Уровень электролитов (натрий, калий) был в норме. Обращало на себя внимание снижение уровня глюкозы

крови до 2,6 мм/л. Маркеры системного воспалительного ответа были отрицательные. Обследование на вирусные гепатиты и TORCH-комплекс – отрицательные. В гемостазиограмме выявлены признаки умеренного дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (умеренное снижение протромбина по Квику, удлинение протромбинового времени, увеличение МНО).

Таким образом, в течение первых 10 дней жизни у ребенка отмечались следующие симптомы: гипогликемия

с первых часов жизни, гипербилирубинемия за счет прямой фракции, умеренный синдром цитолиза, гиперлипидемия, малый размер желчного пузыря при УЗ-исследовании, гипохолция стула при отрицательных маркерах воспаления и отсутствии признаков, свидетельствующих об инфекционной патологии. Выявленные изменения явились основанием для проведения дифференциального диагноза между врожденными метаболическими нарушениями, прежде всего галактоземией, тирозинемией, гликогенозами, а также атрезией желчных протоков.

Вместе с тем сочетание гипогликемии и неонатального холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений и в первую очередь врожденного гипопитуитаризма!

Патогенетический механизм холестаза при гипопитуитаризме обусловлен прежде всего дефицитом кортизола, который снижает экспрессию канальцевых транспортных протеинов (BSEP, MDR3, MRP 2), ответственных за секрецию желчи в желчные канальцы

Выявлен высокий уровень альфа-фетопroteина (АФП) >3000 нг/мл, что наиболее типично для тирозинемии. Однако в процессе дальнейшего обследования, включающего уровень тирозина крови и сукцинилacetона в моче тирозинемия была исключена. Уровень галактозы в крови на основании неонатального скрининга, а также активность фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы были в пределах нормы, что позволило исключить галактоземию. Кроме того, не выявлено данных за наследствен-

Рисунок 1. Пациентка в возрасте 1 месяца



ные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. Исследование кислотно-основного состояния было в пределах нормы. При УЗ-исследовании: печень умеренно увеличена, повышенной экзогенности; внутривенные желчные протоки не расширены; по доплерометрии – кровоток не изменен; желчный пузырь нормальных размеров, с перегибом, стенки утолщены. Селезенка нормальных размеров и экзогенности. УЗ-исследование почек: почки нормальных размеров, дифференцировка сохранена, экзогенность коркового слоя повышена; ЧЛС не расширена, уплотнена. Гепатобилиарная скintiграфия: накопительная функция гепатоцитов не нарушена, выделительная снижена. С целью диагностики врожденного заболевания печени девочке была проведена краевая биопсия печени, по результатам которой выявлены неспецифические признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности без учета склероза. Индекс гистологической активности по Knodell – 4–6 баллов. Индекс склероза по Desmet – 0–1 балл (низкий).

Стул за время пребывания в хирургическом отделении постепенно стал окрашенным. Полученные результаты, наряду с окрашенным стулом, явились основанием для исключения атрезии желчных протоков. При рентгене грудного отдела позвоночника отмечалось расщепление тел позвонков в грудном отделе, что характерно для синдрома Алажилль, однако других характерных изменений не было. Выявлена переднекапсулярная врожденная катаракта слева. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлен дефект межпредсердной перегородки. При исследовании кариотипа выявлен несбалансированный кариотип (моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы) с заинтересованностью центральной области 46 XX del (18) (p11.1; p 11.32).

Гипогликемический синдром, который, как правило, имеет место более чем в 90% случаях при врожденном гипопитуитаризме, появляется с первых дней жизни и может иметь персистирующее течение

При исследовании гормонального статуса: ТТГ – 1,8 мМЕд/л (норма 0,88–5,42 мМЕд/л), Т4 св. – 7,37 пмоль/л (норма 10,96–20,57 пмоль/л), нулевой уровень кортизола, следовые количества СТГ (0,02 нг/мл при норме 0,5–3,96 нг/мл), нормальный уровень пролактина и инсулина. Однако данные изменения не были расценены как патологические, ребенку установлен диагноз: Гепатит неуточненной этиологии. Моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Задержка моторного развития. Проводилось зондовое питание в связи со слабостью сосательного рефлекса, введение 10%-ной глюкозы каждые 2 ч, желчегонная терапия препаратом урсодезокси-холевой кислоты (Урсофальк, суспензия, фирма Dr. Falk Pharma GmbH (Германия)) (20 мг/кг/сут). В возрасте 1-го месяца выписана под наблюдение участкового педиатра.

За период от 1 до 2 месяцев ребенок дважды поступал в стационар по месту жительства: первый раз в связи с течением инфекционного процесса, второй раз в связи с обильными срыгиваниями, отсутствием прибавки в весе. При обследовании отмечался низкий уровень гликемии 2,8–2,9 мм/л, несмотря на дробное введение 10%-ной глюкозы через зонд, проводилась симптоматическая терапия.

В нашем Центре ребенок впервые обследован в возрасте 2,5 месяцев. При осмотре отмечалась задержка физического развития (рост 52 см ($p < 2$) SDS = -3,65; вес 3,79 кг ($p < 2$), ИМТ = 14,02 кг/м², SDS ИМТ = -4,48), выраженная мышечная гипотония, отсутствие сосательного рефлекса. Ребенок получал кормление через зонд смесью НАН безлактозный. Кожные покровы субиктеричные, печень не увеличена, селезенка увеличена (+2 см из-под левого реберного края). В биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 76,32 мкм/л за счет прямой фракции -23 мкм/л (30%); умеренный синдром цитолиза: АСТ-214,4 Ед/л (5,4 N) АЛТ-83,5 Ед/л (2,1N); легкое повышение ГГТ (1,2 N), триглицеридов (1,8 N), повышение калия (5,71 мм/л), повышение сывороточного железа (1,4 N), ЩФ и холестерин были в пределах нормы. АФП резко повышен: 10000 нг/мл (100 N). При проведении УЗ-исследования отмечались диффузные изменения печени, желчный пузырь правильной формы, нормальных размеров с пристеночными наложениями, увеличение размеров селезенки.

Уровень гликемии через 3 ч после кормления составлял 2,6 мм/л, после увеличения интервала между кормлениями до 4,5 ч – 1,1 мм/л.

Таким образом, сочетание гипогликемии, синдрома холестаза и синдрома цитолиза, задержка физического и психомоторного развития, выявление моносомии по короткому плечу 18-й хромосомы, резкое снижение СТГ и нулевой уровень кортизола свидетельствовали о высокой вероятности врожденного гипопитуитаризма в сочетании с хромосомной патологией.

При проведении повторного гормонального обследования был получен низкий уровень кортизола (менее 11 нмоль/л (при норме 185–624 нмоль/л)), сниженный уровень АКТГ 6,05 пг/мл (норма 46–100 пг/мл), отмечалось снижение уровня свободного Т4 до 7,37 пмоль/л (1 норма 0,9–20,57 пмоль/л) при ТТГ 1,6 мМЕд/л (норма 0,85–5,42 мМЕд/л), уровень пролактина оставался в пределах нормы. По данным МРТ головного мозга ткань гипофиза достоверно не определялась.

Ребенку был установлен диагноз: Хромосомная патология: моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы: врожденный гипопитуитаризм. Вторичный гипотиреоз. Вторичный гипокортицизм.

Назначена заместительная терапия препаратом левотироксин (L-тироксин) в дозировке 25 мкг/сут и гидрокортизоном в дозировке 1,25 мг x 3 р/сут (15 мг/м²) с последующим уменьшением до 0,8 мг x 3 р/сут (10 мг/м²). Продолжено лечение препаратом урсофальк (суспензия) из расчета 30 мг/кг/сут. В качестве основного питания ребенок начал получать лечебное питание, содержащее

среднепочечные триглицериды (СЦТ), которое показано при наличии синдрома холестаза. Всасывание СЦТ в кишечнике осуществляется без участия желчи.

На фоне заместительной терапии гипогликемия купировалась сразу после начала лечения, синдром холестаза – в течение 1,5 месяцев, синдром цитолиза в течение 3 месяцев, уровень альфа-фетопротеина нормализовался в течение 3 месяцев от начала лечения.

В наборе веса отмечалась небольшая положительная динамика, повысился мышечный тонус. Однако темпы роста ребенка оставались низкими.

В возрасте 2 лет отмечалась выраженная задержка роста (рост 61 см (р <2) (SDS = -8,24), при проведении рентгенографии кистей рук «костный возраст» соответствовал 16 месяцам. Учитывая наличие у ребенка синдромальной патологии, гипопитуитаризма, задержки роста и отставания «костного возраста» у ребенка был установлен диагноз СТГ-дефицит и начата заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста из расчета 0,033 мг/кг/сут. За 1 год терапии гормоном роста прибавка роста составила 17 см (SDS роста = -5,55) (рис. 2, 3).

При оценке неврологического статуса в динамике у ребенка отмечается задержка психомоторного развития, задержка речи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении у ребенка после рождения одним из ведущих симптомов была гипогликемия, которая клинически проявлялась апноэ и мышечной гипотонией. С конца первых суток жизни отмечалась гипербилирубинемия. Синдром холестаза, умеренный синдром цитолиза имел место уже в первые 2 недели жизни, наряду с УЗ-изменениями в виде гипоплазии желчного пузыря и диффузными изменениями печени, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика с атрезией желчных протоков, а также врожденными метаболическими нарушениями (галактоземия, тирозинемия, гликогенозы и др.) [8]. Вместе с тем сочетание гипогликемии и синдрома холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений, и в том числе гипопитуитаризма. Уже в 2 недели жизни при исследовании гормонов крови выявлен глубокий дефицит кортизола, СТГ, повышение Т4 свободного, однако данные изменения не были должным образом трактованы.

Как известно, врожденный гипопитуитаризм более чем в 30% случаев может протекать с синдромом холестаза [9]. Патогенетический механизм

холестаза при гипопитуитаризме обусловлен прежде всего дефицитом кортизола, который снижает экспрессию канальцевых транспортных протеинов (BSEP, MDR3, MRP 2), ответственных за секрецию желчи в желчные канальцы. Другие гормоны, СТГ и/или ИФР 1 и/или Т4 свободный участвуют в запуске и персистенции холестаза за счет снижения синтеза и экскреции желчных кислот, а также нарушения регуляции канальцевого транспортного протеина Mrp2, ответственного за экскрецию билирубина [9, 10].

Гипогликемический синдром, по обобщенным литературным данным, разрешается уже в течение первых дней от начала заместительной терапии, что и имело место в нашем клиническом случае

Гипогликемический синдром, который, как правило, имеет место более чем в 90% случаях при врожденном гипопитуитаризме, появляется с первых дней жизни и может иметь персистирующее течение. Патогенез гипогликемии также связан с дефицитом тропных контринсулярных гормонов, в частности с дефицитом СТГ и АКТГ, в норме повышающих уровень глюкозы в ответ на гипогликемию [11, 12].

В нашем случае гипогликемический синдром имел место сразу после рождения, с возрастом ребенка гипогликемия выявлялась только при увеличении голодного промежутка. Синдром холестаза и гипогликемия имеют хороший прогноз при своевременном начале заместительной терапии глюкокортикоидами и тироксином. Гипогликемический синдром, по обобщенным литературным данным, разрешается уже в течение первых дней от начала заместительной терапии, что и имело место в нашем клиническом случае. Синдром холестаза купиру-

Рисунок 2. Динамика роста пациента (ГР (СТГ)-гормон роста)

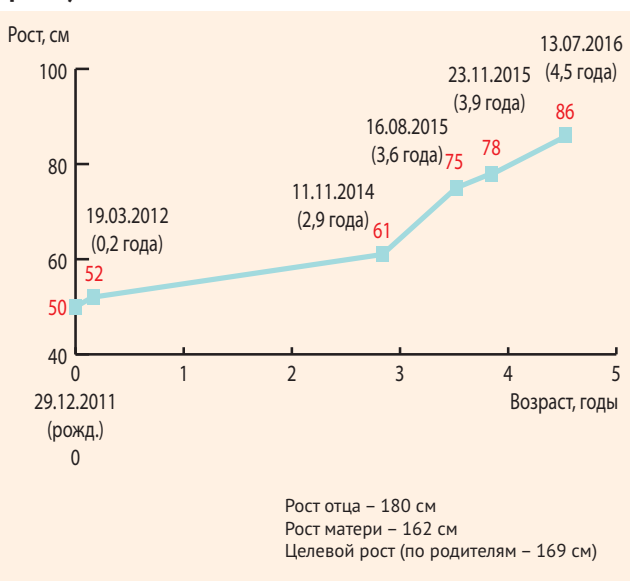


Рисунок 3. Пациентка в возрасте 4,5 лет



ется более медленно, по данным литературы, от 42 до 150 дней [9], в нашем случае через 45 дней. Более длительно сохранялся синдром цитолиза. В нашем клиническом случае с целью исключения врожденного заболевания печени была проведена биопсия, которая выявила неспецифические изменения. По данным литературы, биопсия с последующим морфологическим исследованием проводится с целью исключения других заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, и, как правило, при врожденном гипопитуитаризме находят неспецифические морфологические изменения: гигантоклеточный гепатит, признаки перипортального воспаления [10].

Помимо патогенетически обусловленной заместительной гормональной терапии, важным компонентом является коррекция синдрома холестаза и его осложнений. Обязательным является применение препарата Урсофальк-суспензии, который обладает желчегонным, гепатопротективным эффектом и предотвращает формирование фиброза печени [9, 13]. Дополнительно назначаются жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К) под контролем сывороточного содержания [8].

По данным литературы, биопсия с последующим морфологическим исследованием проводится с целью исключения других заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, и, как правило, при врожденном гипопитуитаризме находят неспецифические морфологические изменения: гигантоклеточный гепатит, признаки перипортального воспаления

Описанная нами девочка имела специфический фенотип, что позволило искать синдромальную форму

патологии. Выявлена моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы. В исследовании Hasi-Zogai M et al. было показано что фенотипические проявления синдрома моносомии 18p- зависят от того, затрагивает ли область делеции центромерный регион. Так, у пациентов с деле-

Помимо патогенетически обусловленной заместительной гормональной терапии, важным компонентом является коррекция синдрома холестаза и его осложнений

цией в центромерном регионе, чаще в неонатальном периоде, наблюдается мышечная гипотония, респираторный дистресс-синдром, проблемы с кормлением, а также гипопитуитаризм, пороки сердца, птоз, рецидивирующие отиты, страбизм и аномалии ЦНС [6].

У нашей пациентки делеция затрагивала область центромеры (46 XX, del (18)(p 11.1; p 11.32), и ее фенотип включал лицевой дисморфизм, ВПС, врожденную катаракту, мышечную гипотонию, гипопитуитаризм, задержку психомоторного развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенку с гипогликемией и холестазом в неонатальном периоде, особенно в сочетании с другими врожденными пороками и/или проявлениями синдромальной патологии, необходимо проводить гормональное обследование, включающее кортизол, АКТГ, ТТГ, Т4 свободный, ИФР-1. Исключительно важным для дальнейшего прогноза и неосложненного течения данной патологии является своевременная диагностика и раннее начало заместительной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- de Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon CH: Dismorphie complexe avec oligophrenie: deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci*, 1963, 258: 1028.
- de Grouchy J. The 18p, 18q and 18 syndromes. *Birth defects Orig Art Ser*, 1969, V: 74-87.
- Nusbaum C, Zody MC, Borowsky ML, Kamal M, Chinappa D, Kodira, Todd D. Taylor et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 18. *Nature*, 2005, 437: 551-555.
- Sebold C, Soileau B, Heard P, Carter E, O'Donnell L, Hale DE, et al. Whole arm deletions of 18p: Medical and developmental effects. *Am J Med Genet Part A*, 2015, 167A: 313-325.
- Turleau C. Monosomy 18p. *Review Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008, 3: 4.
- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. КМК, Авторская академия, Москва 2007.
- Hasi-Zogai M, Sebold C, Heard P, Carter E, Soileau B, Hill A, et al. A Review of 18p Deletions. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 2015, 169C: 251-264.
- Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей. М: 4ТЕ АРТ, 2011. 36 с.
- Mauvais F-X, Gonzales E, davit-Spraul A, Jacquemin E, Brauner R. Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *PLOS ONE*, 2016, February 1. DOI:10.1371/journal.pone.0147750.
- Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C et al. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2011, 55/8.
- Lammoglia J, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E., Cassorla F. et al. Hipopituitarismo congénito: experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile*, 2008, 136(8): 996-1006.
- De León D, Stanely C, Sperling M. Hypoglycemia in Neonates and Infants. En: Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. 3 ed. Filadelfia: Saunders. 2008: 710-5.
- Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Мухина Ю.Г., Лукина Л.И., Кыштым М.В. Урсодезоксихолевая кислота в комплексной терапии неонатального холестаза. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, 3(2): 27-31.