Зайцева Г.В.¹, Зрячкин Н.И.¹, Елизарова Т.В.¹,
Кузнецова М.А.¹, Носкова В.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, г. Саратов, Российская Федерация

² Государственное учреждение здравоохранения Саратовской области «Марксовская районная больница», 413090, г. Маркс, Российская Федерация

Для корреспонденции

Елизарова Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ Минздрава России
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Телефон: (845) 227-33-70
E-mail: anta-eliz@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5014-8914>

Синдром Кальмана (гипогонадотропный гипогонадизм): клинический случай у мальчика 12 лет

Синдром Кальмана представляет собой одну из форм гипогонадотропного гипогонадизма. Он развивается в результате нарушения взаимодействия гипоталамуса с гипофизом, который передается по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному Х-сцепленному гену, часто бывает спорадическим. Клинические проявления синдрома Кальмана связаны с нарушением формирования вторичных половых признаков у лиц обоих полов в периоде полового созревания. Примерно у половины пациентов могут наблюдаться симптомы, не относящиеся к репродуктивной функции: anosmia или гипосмия, снижение слуха, синкинезия рук, дефекты строения внутренних органов (почек, печени, сердца, мочевого пузыря), дентальная патология, синдактилия или другие аномалии верхних конечностей, заячья губа, волчья пасть, колобома. В статье приведены описание клинического случая синдрома Кальмана у мальчика 12 лет, особенности его клинических проявлений, трудности диагностического поиска и исход лечебных мероприятий.

Ключевые слова: синдром Кальмана, гипогонадотропный гипогонадизм, задержка полового созревания, anosmia, наследственная патология

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зайцева Г.В., Зрячкин Н.И., Елизарова Т.В., Кузнецова М.А., Носкова В.В. Синдром Кальмана (гипогонадотропный гипогонадизм): клинический случай у мальчика 12 лет // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. Т. 16, № 2. С. 93–102. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-93-102
Статья поступила в редакцию 20.05.2020. Принята в печать 08.06.2020.

Zaytseva G.V.¹, Zryachkin N.I.¹, Elizarova T.V.¹, Kuznetsova M.A.¹, Noskova V.V.²¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russian Federation² Marx District Hospital, 413090, Marx, Russian Federation

Kallmann syndrome (hypogonadotropic hypogonadism): clinical case in a 12 year old boy

Kallmann syndrome is a form of hypogonadotropic hypogonadism and develops as a result of a disruption in the interaction between the hypothalamus and the pituitary gland, which is transmitted through the autosomal recessive and autosomal dominant X-linked gene, often sporadic. Clinical manifestations of Kallmann syndrome are associated with impaired formation of secondary sexual characteristics in people of both sexes during puberty. Approximately half of patients may experience symptoms that are not related to reproductive function: anosmia or hyposmia, hearing loss, hand synkinesia, structural defects in the internal organs (kidneys, liver, heart, bladder), dental pathology, syndactyly or other abnormalities of the upper limbs, cleft lip, cleft palate, coloboma. The article describes the clinical case of Kallmann syndrome in a 12-year-old boy, features of its clinical manifestations, difficulties in the diagnostic search and the outcome of treatment measures.

Keywords: Kallmann syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, delayed puberty, anosmia, hereditary pathology

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Zaytseva G.V., Zryachkin N.I., Elizarova T.V., Kuznetsova M.A., Noskova V.V. Kallmann syndrome (hypogonadotropic hypogonadism): clinical case in a 12 year old boy. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2020; 16 (2): 93–102. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-93-102 (in Russian)

Received 20.05.2020. **Accepted** 08.06.2020.

Гипогонадизм – заболевание, в основе которого лежит снижение синтеза половых гормонов, что, в свою очередь, приводит к отсутствию формирования вторичных половых признаков в 13-летнем возрасте у девочек и в 14-летнем у мальчиков.

Хромосомные аномалии – наиболее частая причина развития врожденных форм гипогонадизма. В зависимости от локализации поражения гипогонадизм принято разделять на первичный и вторичный. При первичном (гипергонадотропном) гипогонадизме снижение секреции половых гормонов развивается в яичниках у женщин и в тестикулах у мужчин. Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) развивается в результате нарушения взаимодействия гипоталамуса с гипофизом. В норме гипоталамус выделяет гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), который в течение суток через определенные промежутки времени воздействует на аденогипофиз, вызывая образование и высвобождение 2 гонадотропных гормонов: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ). Данные гормоны оказывают пря-

мое влияние на гонады и обеспечивают формирование вторичных половых признаков в пубертатном периоде у детей, а также они необходимы для поддержания уровня половых гормонов и способности к репродуктивной функции у взрослых. Недостаток этих гормонов приводит к задержке полового развития у подростков.

У детей гипогонадотропный гипогонадизм может быть врожденным, чаще всего изолированным (синдром Кальмана) или в сочетании с выпадением других тропных гормонов гипофиза (пангипопитуитаризм), а также может входить в состав патологических синдромов (Прадера–Вилли, Лоренса–Муна, Барде–Бидля и др.) [1].

Частота возникновения врожденных форм синдрома Кальмана, по разным данным, выявляется у мальчиков – 1 на 10 000–20 000, у девочек – в несколько раз реже.

Синдром Кальмана был описан в работе, опубликованной в 1944 г. F.J. Kallmann. Автор выдвинул гипотезу о том, что сочетание гипогонадизма и аносмии может быть наследственным фактором, особенно в тех случаях, когда в роду уже есть подобные отклонения [2].

При физиологических вариантах внутриутробного развития головного мозга в первые 10–11 нед образуется обонятельная плакода, откуда нейроны, секретирующие ГнРГ, впервые мигрируют в обонятельную луковицу, ответственную за обоняние и далее в образование, которое затем становится гипоталамусом. Если по каким-то причинам нарушается путь нейронов, ответственных за синтез ГнРГ и они не попадают в гипоталамус, страдает выработка ГнРГ, без соответствующей стимуляции гипофиза не вырабатываются ФСГ и ЛГ, и все это приводит к нарушению полового созревания. При синдроме Кальмана обонятельная луковица отсутствует или не развита полностью, что приводит к отсутствию обоняния (аносмия) или его значительному снижению (гипосмия), а высвобождение ГнРГ либо совсем блокируется, либо уменьшается в значительной степени. При других формах гипогонадотропного гипогонадизма обонятельная луковица развивается нормально, но секреция ГнРГ все-таки страдает, видимо, из-за нарушения миграции соответствующих нейронов [3].

Для подтверждения синдрома Кальмана необходимо проведение генетического анализа на ряд генных мутаций. Генетика синдрома еще полностью не изучена, и в значительной степени генетическая природа остается не выясненной. На настоящий момент известно о более 25 генах, ответственных за закладку, миграцию и развитие гонадотрофов, и доля этих генов составляет всего 50% случаев. Причиной возникновения синдрома Кальмана являются мутации в генах *KAL1* (*ANOS1*), *FGFR1*, *PROKR2*, *PROK2* и др. Мутации в гене *KAL-1* характерны для синдрома Кальмана 1-го типа; в гене *FGFR1* – 2-го типа; мутации в генах *PROKR2* и *PROK2* типичны для синдрома Кальмана 3-го и 4-го типа.

При синдроме Кальмана и гипогонадотропном гипогонадизме встречаются

различные варианты генетического наследования, в том числе X-сцепленное рецессивное, аутосомно-рецессивное и аутосомно-доминантное. Фенотипический спектр при синдроме Кальмана в каждом конкретном случае вариативен как в клинических проявлениях, так и в тяжести течения даже среди членов одной семьи. В частности, при мутациях в гене *FGFR1* клинические проявления могут наблюдаться сразу у нескольких детей в одной семье [4, 5].

Синдром Кальмана 1-го типа (вызванный мутациями в гене *KAL-1*) относится к самой распространенной форме заболевания. Ген *KAL-1* (*ANOS1*) расположен на X-хромосоме у Xp22.3, он кодирует белок аносмин-1 (гликопротеин), играющий важную роль в росте и миграции нейронов ГнРГ, митральных обонятельных клеток, а также в эмбриогенезе почек, дыхательных путей, пищеварительной системе. Мутации в генах *KAL-1*, а также в *FGF8* (*KAL-6*) и *FGFR1* приводят к гипогонадотропному гипогонадизму с аносмией или без нее и могут включать синкинез (зеркальные движения рук), одностороннюю почечную аплазию и дефекты лица (расщелина губы и нёба). Установлена связь между клиническими проявлениями и вовлеченностью определенных генов, что позволяет определить приоритет генов, выбранных для генетического скрининга: синкинезия (*KAL1*), агенезия зубов (*FGF8/FGFR1*), аномалии костей кисти (*FGF8/FGFR1*) и потеря слуха (*CHD7, SOX10*) [6].

Кроме наследственных факторов, болезнь может развиваться вследствие повреждения гипоталамо-гипофизарной области: травмы, операции, аутоиммунные заболевания, ослабленный иммунитет, психозомоциональные расстройства и прием психотропных препаратов.

Клинические проявления гипогонадотропного гипогонадизма (синдрома Кальмана) на основании связи с репродуктивностью могут быть поделены на 2 разные группы.

Диагностика гипогонадизма в допубертатном возрасте невыполнима вследствие физиологически низкого уровня продукции половых гормонов у детей.

И только у мальчиков нарушения строения половых органов с рождения в виде микропениса и крипторхизма позволяют заподозрить гипогонадизм, что требует наблюдения и исследования половых гормонов в пубертатном периоде.

У пациентов с гипогонадизмом в пубертатном периоде (с 8 до 13 лет у девочек и с 9 до 14 лет у мальчиков) вторичные половые признаки отсутствуют или слабо выражены: оволосение на лобке полностью отсутствует или присутствуют единичные волосы; у юношей – интактные или слабо развитые тестикулы (<4 мл); у девушек отсутствует рост молочных желез, отмечается первичная аменорея или нарушение начала менструации.

Рост детей с синдромом Кальмана до пубертата соответствует физиологическим нормам, а затем в связи с отсутствием стероидных половых гормонов показатели темпа роста у них несколько снижаются. Способность к линейному росту сохраняется до ≥ 20 лет, что обусловлено длительно открытыми зонами роста. Могут формироваться евнухоидные пропорции тела с удлинненными конечностями. Дифференцировка скелета (костный возраст) также начинает отставать с началом пубертатного периода.

Следует отметить, что примерно у половины пациентов с синдромом Кальмана будут наблюдаться симптомы, не связанные с репродуктивной функцией: гипосмия или аносмия, колобома, понижение слуха (обычно нервная глухота), синкинезия рук (зеркальные движения), дефекты строения внутренних органов (почек, печени, сердца, мочевого пузыря), стоматологические нарушения, аномалии строения кистей рук, заячья губа, волчья пасть [7, 8]. По мере роста ребенка у мальчиков появляются ожирение и оволосение по женскому типу. Нередко психоэмоци-

ональные расстройства и депрессивное состояние препятствуют комфортному положению в социуме. В связи с органическими дефектами речевого аппарата (расщелины верхней губы, мягкого и твердого нёба) формируется дислалия/ринолалия (нарушение нормированного произношения звуков) с назальным тембром голоса (дисфония). У некоторых больных детей возникает дисграфия. Пациенты с синдромом Кальмана могут страдать психоэмоциональными расстройствами и депрессивными состояниями.

К основным методам диагностики синдрома Кальмана относятся подробное выяснение семейного анамнеза, характерные клинические проявления, а также лабораторные исследования. У мальчиков с крипторхизмом, микропенисом при рождении и наличием стигм дисэмбриогенеза требуется проведение кариотипирования. Необходимо неоднократно исследовать уровень гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) с учетом их пульсирующего режима, общего или свободного тестостерона, эстрадиола и пролактина, имеющих тенденцию к снижению.

Однако даже в периоде полового созревания исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы не всегда информативно, так как темпы полового созревания индивидуальны и вариативны, т.е. гипогонадотропный гипогонадизм в данной возрастной категории выявить довольно сложно. У девочек после 13 лет и у мальчиков старше 14 лет для оценки состояния гипоталамо-гипофизарной системы рекомендованы проведение стимуляционных проб с гонадолиберином, оценка костного возраста, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для выявления уменьшения размеров яичников и матки, магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга, иногда позволяющие визуализировать атрофию обонятельных луковиц и неоплазию в гипоталамо-гипофизарной области.

Для дифференциальной диагностики оценивают показатели биохимического анализа крови на уровень инсулиноподобного фактора роста I, белка-3, связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3), тиреотропного гормона и свободного тироксина. Проводят УЗИ почек, аудиометрию, электроэнцефалографию и другие исследования [9].

Дифференциальный диагноз в препубертатном и пубертатном возрасте очень важно проводить с конституциональной задержкой полового развития, которая составляет до 80% задержки роста и полового созревания. Однако клинические и лабораторные данные, как было сказано выше, не всегда позволяют надежно дифференцировать проявления схожих форм заболевания, например ложную адипозогенитальную дистрофию от изолированного гипогонадотропного гипогонадизма. Поэтому для уточнения диагноза большое значение имеют своевременное наблюдение и повторное обследование пациента.

Лечение больных с синдромом Кальмана в юношеском возрасте рекомендуют начинать немедленно после постановки диагноза с использованием гормонозаместительной терапии и лечения репродуктивной функции в дальнейшем. Более сложной проблемой является постановка первоначального диагноза в детстве и в допубертатном периоде, когда необходимо решать вопросы о сроках начала заместительной гормональной терапии и в то же время не применять долгую выжидательную тактику. Следствием отсроченного лечения при синдроме Кальмана (гипогонадотропном гипогонадизме) является задержка показателей физического развития пациента, которая может привести к серьезным физиологическим нарушениям. По последним рекомендациям лечение микропениса нужно начинать как можно раньше, уже у младенцев. С этой целью используют тестостерон в низких дозах короткими

курсами или назначают гонадотропины ЛГ и ФСГ, которые стимулируют пролиферацию незрелых клеток Сертоли. У девушек диагностика синдрома, как правило, несколько отсрочена, поскольку необходимо выяснить другие причины аменореи.

Основные задачи терапии при синдроме Кальмана направлены на развитие вторичных половых признаков, профилактику остеопороза, устранение сопутствующих нарушений и соматических синдромов.

Заместительную терапию половыми гормонами проводят пожизненно, и начинать лечение необходимо при достижении костного возраста 13–13,5 лет. Если у пациента мужского пола пропорции тела приобретают евнухоидные признаки, лечение необходимо начинать с 12 лет.

Лечебная терапия подбирается индивидуально для каждого пациента. Чтобы стимулировать выработку тестостерона в мужском организме и овуляцию в женском, а также при крипторхизме используется хорионический гонадотропин (Профази®, Прегнил®) по 1000–3000 ЕД внутримышечно 2–3 раза в неделю, курсы могут быть с месячными перерывами либо постоянные. При костном возрасте 12–13 лет у мальчиков начинают постоянную заместительную терапию, обычно препаратами тестостерона (Сустанон®-250, Омнадрен®-250) в дозе 50–100 мг/м² 1 раз в 3–4 нед с постепенным увеличением дозы на 50 мг 1 раз в 6–8 мес. В последнее время рекомендуется начинать лечение хорионическим гонадотропином в комбинации с ФСГ в дозе 75–150 ЕД внутримышечно 1 раз в 2–3 сут, длительно, под контролем нормальных показателей тестостерона в крови [10].

Заместительная гормональная терапия при синдроме Кальмана способствует появлению и развитию вторичных половых признаков: оволосению, росту полового члена, формированию фигуры по мужскому типу. Лечение гипогонадизма у девочек проводят препаратами эстроге-

нов (Премарин®, Прогенова®). Аносмию у больного не лечат, обоняние не восстанавливается.

Многочисленные аномалии развития (дентальные нарушения, синдактилия или иные аномалии рук, заячья губа, волчья пасть, колобома) требуют своевременной хирургической коррекции, в противном случае они могут привести к нежелательной социальной изоляции подростка.

При лечении взрослых мужчин с синдромом Кальмана показана хирургическая коррекция – лигаментотомия (операция по удлинению полового члена).

Предотвратить развитие заболевания невозможно, так как генетические нарушения могут теряться в далекой родословной. Периконцепционная профилактика должна быть направлена на предотвращение зачатия малыша с синдромом Кальмана (своевременное проведение медико-генетической консультации), поскольку риск рождения ребенка с данной патологией остается крайне высоким.

Клинический случай

Мальчик *Илья С.*, 11 лет, пришел на прием к педиатру в детскую поликлинику ГУЗ СО «Марковская ЦРБ» с жалобами на ночное и дневное недержание мочи 1–2 раза в неделю, а также эмоциональные расстройства после посещения школы.

Из генеалогического анамнеза известно: у 30-летней матери ребенка – расщелина нёба, хронический пиелонефрит, хронический гастрит; двоюродная сестра матери, 32 лет, имеет расщелину нёба; у 59-летнего дяди – расщелина нёба и губы; у прадеда пациента – аносмия. Отец, 33 лет, злобно курит; у его дяди 36 лет – врожденный порок сердца, у двоюродной сестры 34 лет – расщелина твердого нёба. У родной сестры пробанда 10 лет хронический пиелонефрит. Несмотря на множество врожденных аномалий, диагноз «синдром Кальмана» никому

из родственников, по разным причинам, выставлен не был и лечение по поводу гипогонадизма никто не получал.

Мальчик родился 29.06.2007 от первой беременности, протекавшей с хронической внутриутробной гипоксией плода, угрозой прерывания, ОРВИ, обострением хронического пиелонефрита, фетоплацентарной недостаточностью. Беременная работала медицинской сестрой терапевтического отделения и самостоятельно принимала лекарства, в том числе антибиотики, противовирусные и другие препараты. Ребенок родился от первых срочных родов в головном предлежании с обвитием пуповиной вокруг шеи. Масса тела при рождении – 2190 г, длина – 47 см, окружность головы – 33 см, окружность грудной клетки – 31 см. Оценка по шкале Апгар 8–8 баллов.

При осмотре обнаружены многочисленные пороки развития. Сделана прививка против гепатита В. Вскармливание грудное.

Выписан из роддома на 7-й день с диагнозом церебральная ишемия, синдром тонусных расстройств, задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу. Врожденные пороки развития: расщелина твердого и мягкого нёба, двусторонний крипторхизм, микропенис, правосторонняя пахово-мошоночная грыжа».

В возрасте 1 мес обнаружены гемангиомы в теменной области головы и грудной клетке справа, склонные к росту. После консультации в детской хирургической клинике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» (СГМУ) в годовалом возрасте проведено иссечение гемангиом. Одновременно был поставлен диагноз «нарушение формирования пола – двусторонний крипторхизм, микропенис, детрузорно-сфинктерная диссинергия (синдром Хинмана)».

Детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД), или синдром Хинмана, – тяжелая форма нейрогенного мочевого пузыря, обусловленная дисфункцией гипотала-

муса или гипофиза. При этом отсутствует синхронное сокращение мышц детрузора, изгоняющих мочу из мочевого пузыря, и происходит расслабление сфинктера, удерживающего мочу в пузыре [7]. Пациенту с годовалого возраста до 3 лет для устранения функциональной стриктуры уретры неоднократно выполнялось бужирование – без особого эффекта. По поводу крипторхизма ребенку дважды проведена орхиопексия: справа в 1 год, слева в 2 года. Дважды, в 3 года и повторно в 8 лет, проводилось оперативное лечение порока развития лица – расщелины твердого и мягкого нёба. Поскольку сроки операций пороков развития лица несколько запоздали, у ребенка возникло множество осложнений фонетического недоразвития речи: дислалия (нарушение звукопроизношения); ринолалия (расстройство артикуляции и голосообразования); ринофагия (назальность тембра голоса); дисграфия (расстройство письма).

С 6-летнего возраста развились энурез, нейрогенный мочевой пузырь, вторичный обструктивный и дисметаболический пиелонефрит хронического течения, а также обнаружена врожденная аномалия мочевой системы в виде дивертикула мочевого пузыря объемом 2 мл и добавочных артерий с обеих сторон.

В 2-летнем возрасте ребенок обследован на кафедре пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии СГМУ. Проведен тест с хорионическим гонадотропином – результат оказался сомнительным, проба с тестостероном показала низкую чувствительность к тестостерону, кариотип – 46XY. Был выставлен диагноз «нарушение формирования пола (двусторонний крипторхизм, микропенис)».

Совокупность клинико-анамнестических данных: двусторонняя паховая ретенция тестикул, микропенис в сочетании с расщелиной твердого нёба, аутосомно-доминантный характер наследования за-

болевания, – послужили основанием для проведения молекулярно-генетической диагностики.

В январе 2015 г. в возрасте 7,5 лет на базе НИИ детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва) мальчику проведена молекулярно-генетическая диагностика на панели гипо-гонадотропного гипогонадизма. Выявлена гетерозиготная мутация р. Р26L в гене *FGF8*, характерная для гипогонадотропного гипогонадизма.

На основании проведенного исследования установлен генетический диагноз «гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный дефицитом гонадотропин-рилизинг гормона».

В 9-летнем возрасте в филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ в детском уроandroлогическом отделении НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (Москва) проведен курс инъекционной терапии ботулиническим токсином типа А (препарат диспорт) в область шейки мочевого пузыря. После лечения показатели урофлоуметрии и цистометрии у пациента значительно улучшились.

За время наблюдения на участке больной перенес частые ОРВИ, трахеиты, бронхит, очаговую пневмонию, крапивницу, дисбиоз кишечника, гаймориты ежегодно.

В настоящее время ребенку 11 лет. При объективном осмотре установлено: рост – 136,5 см, масса тела – 30 кг, кожные покровы обычной окраски, по среднеподмышечной линии справа рубец после удаления гемангиомы. Обращают на себя внимание асимметрия лица, арковидное нёбо (после пластики), выраженная гипоплазия зубов, уплощенная спинка носа, умеренно выраженный сколиоз, нарушение световосприятия – фоновая ретинопатия. Отмечается незначительное нарушение слуха и обоняния, специальных тестов не проводилось. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке

и в четвертом межреберье; артериальное давление – 90/60 мм рт.ст. Щитовидная железа не пальпируется, не видна при глотании. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. В паховой области с обеих сторон рубцы после орхиопексии. Мошонка сформирована, левое яичко пальпируется на дне мошонки, правое – в мошонке высоко. По данным орхиометрии объем тестикул уменьшен в размерах до 1 мл (норма – 4 мл).

УЗИ мошонки: объем правого яичка – 0,25 мл, левого яичка – 0,48 мл, контуры ровные, рисунок четкий, хорошо дифференцирован.

МРТ хиазмо-селлярной области: гипофиз расположен в центре турецкого седла, симметричной седловидной формы. Размеры гипофиза: вертикальный – 0,28 мм (норма – 5–10 мм), переднезадний и поперечный в норме. Структура аденогипофиза однородная. Воронка гипофиза центрирована. Обонятельные луковицы не изменены.

При эхокардиографии обнаружена сердечная дисплазия: асимметрия створок аортального клапана I степени, пролапс митрального клапана I степени с регургитацией I степени, пролапс трикуспидального клапана I степени, аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенная хорда в полости левого желудочка.

Рентгенография кистей рук – костный возраст соответствует 9 годам.

Определение уровня гормонов в сыворотке крови: ТТГ, ЛГ и тестостерон в пределах нормы, содержание ФСГ снижено до 0,1 мЕД/л (норма – 0,3–10 мЕД/л).

Клинический диагноз

Основной: синдром Кальмана (гипогонадотропный гипогонадизм), обусловленный мутацией гена *FGF8*.

Сопутствующий: вторичный обструктивный и дисметаболический пиелонефрит; хроническая болезнь почек I степени; детрузорно-сфинктерная диссинергия

(синдром Хинмана); энурез; микропенис. Сердечная дисплазия: недостаточность аортального клапана, пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки.

Фоновый: расщелина твердого и мягкого нёба; готическое нёбо; энцефалопатия; фоновая ретинопатия. Фонетическое недоразвитие речи: дислалия, ринолалия, ринофония, дисграфия. Синдром соединительнотканной дисплазии.

Проводится лечение: строгое соблюдение режима дня; полноценное сбалансированное питание; коррекция нарушенной функции мочевыделительной системы (оксидотинин 5 мг, утром и вечером, по 2 нед в месяц в течение 3 мес); н-никотиноил 0,02 мг 2 раза в день курсом 2 мес; Канефрон® 25 капель 3 раза в день 2 нед в месяц 3 курсами; занятия с психологом и логопедом.

В результате лечения состояние больного заметно улучшилось: в первую очередь снизилось эмоциональное напряжение. Ребенок находится на домашнем обучении.

В ближайшее время запланирована консультация в НИИ детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России для решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии препаратами рекомбинантных гонадотропинов.

Заключение

Представленный клинический случай интересен тем, что у данного мальчика уже к моменту рождения были обнаружены многочисленные пороки развития, и некоторые из них характерны для синдрома Кальмана (микропенис в сочетании с крипторхизмом). В результате молекулярно-генетического исследования был поставлен диагноз – гипогонадотропный гипогонадизм. Семейная родословная, где по линии матери и отца многие родственники имели различные врожденные аномалии и пороки развития, дополни-

тельно подтверждают этот диагноз. Собранные воедино данные семейного анамнеза, фенотипический спектр симптомов и результаты генетического исследования

позволили установить у больного диагноз: синдром Кальмана (гипогонадотропный гипогонадизм) и определить план дальнейшего ведения пациента.

Сведения об авторах

Зайцева Галина Васильевна (Galina V. Zaytseva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ Минздрава России (Саратов, Российская Федерация)

E-mail: zaitcevagv@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8248-4226>

Зрячкин Николай Иванович (Nikolay I. Zryachkin) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ Минздрава России (Саратов, Российская Федерация)

E-mail: nizryach@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

Елизарова Татьяна Викторовна (Tatiana V. Elizarova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ Минздрава России (Саратов, Российская Федерация)

E-mail: anta-eliz@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5014-8914>

Кузнецова Марина Анатольевна (Marina A. Kuznetsova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ Минздрава России (Саратов, Российская Федерация)

E-mail: kma1961@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4372-4132>

Носкова Вера Васильевна (Vera V. Noskova) – врач-педиатр участковый ГБУЗ СО «Марковская районная больница» (Маркс, Российская Федерация)

E-mail: crb_marks@mail.ru

Литература

1. MacColl G., Bouloux P., Quinton R. Kallmann syndrome: adhesion, afferents, and anosmia // *Neuron*. 2002. Vol. 34, N 5. P. 675–678. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00720-1.
2. Kallmann F.J., Schoenfeld W.A., Barrera S.E. The genetic aspects of primary eunuchoidism // *Am. J. Ment. Defic.* 1944. Vol. 48. P. 203–236.
3. Valdes-Socin H. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes // *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2014. Vol. 5. P. 109. DOI: 10.3389/fendo.2014.00109.
4. Alnxs M., Melle K.O. Kallmann syndrome // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019. Vol. 17. P. 139. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370.
5. Stamou M.I., Georgopoulos N.A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism // *Metabolism*. 2018. Vol. 86. P. 124–134. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
6. Topaloplu A.K. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017. Vol. 9, N 2. P. 113–122. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S010.
7. Bonomi M., Cappa M., Cariboni A. et al. Kallmann's syndrome and normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism: two largely overlapping manifestations of one rare disorder // *J. Endocrinol. Invest.* 2014. Vol. 37, N 5. P. 499–500. DOI: 10.1007/s40618-014-0063-z.

8. Indirli R., Cangiano B., Profka E. et al. A rare SPRY4 gene mutation is associated with anosmia and adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. Article ID A781. DOI: 10.3389/fendo.2019.00781.
9. Оганова О.А. Аспекты диагностики и терапии синдрома Кальмана у мальчика (случай из практики) // *Медицинский совет*. 2013. № 1-1. С. 72–75. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-1-1-72-75>.
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: Практика, 2014. 442 с.

References

1. MacColl G., Bouloux P., Quinton R. Kallmann syndrome: adhesion, afferents, and anosmia. *Neuron*. 2002; 34 (5): 675–8. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00720-1.
2. Kallmann F.J., Schoenfeld W.A., Barrera S.E. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic*. 1944; 48: 203–36.
3. Valdes-Socin H. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 109. DOI: 10.3389/fendo.2014.00109.
4. Alnajs M., Melle K.O. Kallmann syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2019; 17: 139. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370.
5. Stamou M.I., Georgopoulos N.A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018; 86: 124–34. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
6. Topaloglu A.K. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9 (2): 113–22. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S010.
7. Bonomi M., Cappa M., Cariboni A., et al. Kallmann's syndrome and normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism: two largely overlapping manifestations of one rare disorder. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37 (5): 499–500. DOI: 10.1007/s40618-014-0063-z.
8. Indirli R., Cangiano B., Profka E., et al. A rare SPRY4 gene mutation is associated with anosmia and adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: A781. DOI: 10.3389/fendo.2019.00781.
9. Oganova O.A. Diagnosis and therapy of Kallmann syndrome in a boy (real case). *Meditinskiy sovet [Medical Council]*. 2013; (1-1): 72–5. URL: doi.org/10.21518/2079-701X-2013-1-1-72-75. (in Russian)
10. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. In: I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014: 442 p. (in Russian)