

УДК: 616.447- 089.87

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРЕОДИСТРОФИИ ОЛБРАЙТА (ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ)

Лосенкова София Сергеевна, Хрущёва Елена Александровна, Шимова Елизавета Евгеньевна, Мартынова Татьяна Александровна

Кафедра факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №9»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) – аутосомно-рецессивное заболевание с клинико-лабораторными признаками недостаточности паращитовидных желез (гипокальциемией, гиперфосфатемией, повышенной судорожной готовностью) на фоне повышенного уровня паратгормона и нечувствительности периферических тканей к паратгормону из-за дефекта гуаниннуклеотидсвязывающего белка-альфа (ген GNAS). При отсутствии ранней диагностики и системного наблюдения, возможно развитие осложнений: судорожного синдрома, остеопороза и множественных переломов. **Цель исследования** – описать клинический случай остеоидистрофии Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у ребенка 4 лет 10 месяцев. **Материал и методы.** Проведен объективный осмотр пациента с оценкой физического развития, анализ данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Рассчитан рацион питания для коррекции нутритивного статуса ребенка. **Результаты.** Мальчик А., 4 года 10 месяцев, госпитализирован в педиатрическое отделение ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» в плановом порядке с жалобами на задержку статико-моторного и психо-речевого развития, деформацию костей скелета. При объективном осмотре выявлены характерные для остеоидистрофии Олбрайта симптомы: задержка физического развития, отставание умственного развития, лунообразное лицо, короткая шея, костные деформации, катаракта, отложение подкожных кальцинатов. **Выводы.** Ранняя диагностика заболевания, систематическое наблюдение специалистов должны способствовать профилактике осложнений заболевания.

Ключевые слова: остеоидистрофия Олбрайта, псевдогипопаратиреоз, костные деформации, дети.

CLINICAL CASE OF ALBRIGHT'S ACTUAL DYSTROPHY (PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM)

Losenkova Sofia Sergeevna, Khrushcheva Elena Aleksandrovna, Shimova Elizaveta Evgenevna, Martynova Tatyana Aleksandrovna

Department of Faculty Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases

Ural State Medical University

Children's Hospital № 9

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism) is an autosomal recessive disease with clinical and laboratory signs of parathyroid insufficiency (hypocalcemia, hyperphosphatemia, increased convulsive readiness) against the background of increased levels of parathyroid hormone and insensitivity of peripheral tissues to parathyroid hormone, due to a defect in guanine nucleotide binding protein-alpha (gene GNAS). In the absence of early diagnosis and systemic monitoring, complications may develop: convulsive syndrome, multiple fractures, and the development of osteoporosis. **The aim of this study** - describe a clinical case of Albright's osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism) in a child. **Material and methods.** An objective examination of the patient was carried out with an assessment of physical development, analysis of laboratory and instrumental research methods. The diet was calculated to correct the nutritional status of the child. **Results.** Boy A., 4 years 10 months, was routinely hospitalized in the pediatric department of the State Autonomous Institution "Children's City Clinical Hospital No. 9" with complaints of delayed static-motor and psycho-speech development, skeletal deformation. An objective examination revealed symptoms characteristic of Albright's osteodystrophy: delayed physical development, mental retardation, moon-shaped face, short neck, bone deformities, cataracts, deposition of subcutaneous calcifications. **Conclusion.** Early diagnosis of the disease, observation by specialists with systematic implementation of recommendations helps prevent complications of the disease.

Keywords: Albright osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, bone deformity, children.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственная остеоидистрофия Олбрайта, или псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) – редкое гетерогенное аутосомно-доминантное заболевание. В основе патогенеза лежит снижение чувствительности органов-мишеней (скелета и почек) к действию паратиреоидного

гормона (ПТГ). Развитие ПППТ связано с молекулярным дефектом гуаниннуклеотидсвязывающего белка-альфа гена GNAS1, расположенного на длинном плече хромосомы 20q13.2 [1, 2]. При отсутствии ранней диагностики и системного наблюдения возможно развитие осложнений: судорожного синдрома, множественных переломов, остеопороза [3].

Это первое эндокринное заболевание, на примере которого доказано существование феномена нарушения тканевой чувствительности к гормону при неизменном механизме его секреции и нормальном плазменном уровне. Распространенность псевдогипопаратиреоза составляет около 1- 9 случаев на 1 000 000 человек [4].

Терапия направлена на коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена с включением препаратов холекальциферола и глюконата кальция [5].

Цель исследования – описать клинический случай остео дистрофии Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у ребенка 4 лет 10 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мальчик А., 4 года 10 месяцев, находился в педиатрическом отделении ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» с 08.02.2024 г. по 29.02.2024 с диагнозом: наследственная генетическая болезнь: нарушение фосфорно-кальциевого обмена тяжелой формы. Псевдогипопаратиреоз: остео дистрофия Олбрайта. Проведен объективный осмотр пациента с оценкой физического развития в соответствии с международными стандартами ВОЗ (программа Anthro), анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Рассчитан рацион питания для коррекции нутритивного статуса ребенка и составлено индивидуальное меню.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение ГАУЗ СО ДГКБ № 9 в плановом порядке с жалобами на задержку статико-моторного и психо-речевого развития (регресс навыков), выраженную деформацию костей скелета, слабость и потливость. Из анамнеза заболевания: в ноябре 2023 г. ребенок лечился в травматологическом отделении ГАУЗ СО ДГКБ № 9 с диагнозом: закрытый перелом правой бедренной кости в средней трети со смещением. В дальнейшем рекомендовано диспансерное наблюдение педиатра, травматолога и невролога. Наблюдение указанных специалистов по месту жительства не проводилось. За последний год мать ребенка отмечает снижение массы тела, увеличение числа костных деформаций грудной клетки и конечностей.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 5 беременности (3 родов, 1 выкидыш), протекавшей на фоне перинатального контакта по В20. Мать во время беременности в женской консультации не наблюдалась, не обследовалась. Роды 4-е (3 родов, 1 выкидыш), срочные, в сроке 39 недель, абдоминальные. Масса тела при рождении 4000 гр., длина 57 см., оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. Искусственное вскармливание с рождения. Антиретровирусную терапию ребенок получал только на 1-м месяце жизни. Выписан из роддома с диагнозом: желтуха неонатальная. Церебральная ишемия легкой степени, острый период. Крупный новорожденный. Плоская гемангиома левой стопы. Кандидоз кожи ягодиц. Дисбиоз кишечника. Перинатальный контакт по В20. Кардиопатия: аневризма МПП. ФОО. Вакцинация проводилась по индивидуальному календарю. Мальчик рос и развивался с отставанием в развитии. В 2019 году ребенок перенес сепсис неуточненной этиологии. Буллезную пиодермию, распространенную, тяжелое течение. Кандидоз кожи. Изолированный мочевого синдром (микрогематурия). Гепатит неуточненный. Норовирусную инфекцию. Внебольничную пневмонию в задних сегментах, вызванную *Pseudomonas aeruginosa*, ДН II. Двухсторонний гидроторакс. Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая аритмия с тенденцией к тахикардии, эпизоды МВР, Эпизоды СА блокады 2 степени 2 типа, синдром дезадаптации интервала QT. Кардиомиопатия. Анемия III степени, смешанного генеза. ДВС синдром. Диагностирована тяжелая комбинированная иммунная недостаточность. В 2020 году - острый бронхит, острый гастроэнтерит, острый пиелонефрит. В ноябре 2023 года перенес закрытый перелом правой бедренной кости в средней трети со смещением,

проводилось оперативное лечение (закрытая репозиция отломков). Наследственность: трое старших детей здоровы. Мать, со слов, здорова, отец умер в 2019 г. (ВИЧ-инфекция, туберкулез). Обращает на себя внимание неблагополучный социальный анамнез.

При объективном осмотре у пациента выявлены характерные для остеодистрофии Олбрайта симптомы: задержка роста, отставание умственного развития, нарушения кальциево-фосфорного обмена, остеопороз, множественные переломы и деформации скелета (башенный череп, расширение нижней апертуры грудной клетки, деформация ключиц и ребер, сглаженность физиологических изгибов позвоночника), катаракта, лунообразное лицо, короткая шея, низкорослость, отложение подкожных кальцинатов (реберные четки, браслеты).

Оценка физического развития проведена по международным стандартам ВОЗ (программа Anthro): рост - 80 см (SDS рост/возраст = - 6,54); масса - 8,8 кг (SDS масса тела/рост = - 2,13). Заключение: физическое развитие низкое, нутритивная недостаточность 3 степени. В общем анализе крови от 20.02.2024 г. выявлено снижение Hb (109 г/л), МСНС (304 г/л), повышение RDW-CV (21,6 %), RDW-CD (61,7 фл). В общем анализе мочи от 12.02.2024 г. - микрогематурия (26,6), акантоциты 0-1 в п/зр., незначительная протеинурия (0,25 г/л). Уровень паратиреоидного гормона от 10.04.24 г. составил 595,1 пг/мл. При биохимическом исследовании мочи от 15.02.24 г. выявлено снижение уровня калия (17,90 ммоль/л), креатинина (3706 мкмоль/л), мочевины (373,9 ммоль/л). В биохимическом анализе крови от 16.02.2024 г. отмечено снижение уровня кальция общего (2,1 ммоль/л), кальция ионизированного (1,081 ммоль/л), мочевой кислоты (88,0 мкмоль/л), мочевины (1,8 ммоль/л), креатинина (8,0 мкмоль/л). Также зарегистрирована гипофосфатемия (0,9 ммоль/л), гипонатриемия (135,7 ммоль/л), гиперкалиемия (5,2 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы (2333,0 Ед/л), уровня триглицеридов (2,3 ммоль/л), железа (31,9 мкмоль/л), клиренса по эндогенному креатинину (486,00 мл/мин). На ЭКГ от 14.02.24 г. обращает на себя внимание тахикардия 150-158 в минуту на фоне синусового ритма, изменение фазы реполяризации в миокарде диффузного характера. УЗИ сердца с доплерографией от 14.02.2024 г.: дилатация левого желудочка, дилатация корня аорты, аортальная регургитация 0-1 степени, ФВ- 61%. КТ грудной клетки от 13.02.24 г.: адгезивные изменения с обеих сторон (исход перенесенной пневмонии?).

На КТ верхних и нижних конечностей определялись консолидированные множественные переломы: правой бедренной кости в верхней, средней и нижней трети со смещением, левой бедренной кости в верхней и средней трети со смещением; правой плечевой кости в средней трети со смещением под углом; левой плечевой кости в нижней трети со смещением; костей предплечья в нижней трети со смещением с обеих сторон; передней пластинки 3-10 ребер справа и 2-7 ребра слева с деформацией и ретроверсией хода реберных пластинок.

Проведена консультация генетика, диагноз: наследственная генетическая болезнь: нарушение фосфорно-кальциевого обмена тяжелой формы. Псевдогипопаратиреоз. Остеодистрофия Олбрайта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие своевременной диагностики заболевания, регулярного наблюдения и необходимой терапии способствовало задержке физического и умственного развития, возникновению осложнений. Клиническая картина основного заболевания осложняется множественными деформациями скелета, функциональными нарушениями GMFCS IV уровня, нутритивной недостаточностью 1 степени, миокардиодистрофией смешанного генеза с НК 0 ст., синдромом хронической аспирации, адгезивными изменениями легких с обеих сторон, деформацией трахеи на уровне Th I, рецидивирующей и устойчивой гематурией, гипероксалурией, моторной алалией, псевдобульбарной дизартрией, нейрогенной дисфагией.

Учитывая наличие нутритивной недостаточности 3 степени, расчет питания проведен в соответствии с расчетом энергопотребления основного обмена (ЭОО) при помощи уравнения Seashore's. ЭОО, ккал/сут., составило: $[55 - (2 \times 5)] \times 8,8 = 418,5$ ккал. Суточная

калорийность ребенка: ЭОО + 20% (84 ккал) + 40% (167 ккал) + 50% (209 ккал) = 880 ккал/сут. Представлен в таблице 1.

Назначен режим № 4, 5 кормлений каждые 4 часа, стол № 16. Индивидуальное питание должно быть обогащено продуктом лечебного питания – полуэлементной смесью.

Таблица 1.

Примерное меню на один день

Прием пищи, блюдо	Объем, г/мл	Калорийность, ккал
Завтрак:		
Каша молочная	100	100
Паровой омлет	50	25
Чай	100	0
Обед:		
Суп	50	18
Протертое мясо	50	119
Овощное пюре	50	44
Фруктовый кисель	50	24
Полдник:		
Творог	50	79
Печенье	10	40
Полуэлементная смесь	100	100
Ужин:		
Пюре мясное	50	48
Молочная каша	100	100
Полуэлементная смесь	100	100
Второй ужин:		
Полуэлементная смесь	100	100
Всего		897

ВЫВОДЫ

1. При выявлении у ребенка грудного и раннего возраста задержки физического и умственного развития, множественных костных деформаций и переломов, гиперфосфатемии и гипокальциемии следует определять уровень паратиреоидного гормона, по показаниям проводить молекулярно-генетическое исследование.

2. Ранняя диагностика заболевания и его патогенетическая терапия позволяет своевременно предупредить развитие тяжелых осложнений.

3. Индивидуальный подход к назначению лечебного питания способствует восполнению и поддержанию должного уровня кальция и витамина D3 в организме.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Маказан Н.В., Псевдогипопаратиреоз / Н.В. Маказан, Е.М. Орлова, М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2015. -Т. 61 (3).
- Драганик И.А. Псевдогипопаратиреоз / И.А. Драганик Scientist. - 2022. – Т. 19 (1). – С. 101-104.
- Клинический полиморфизм псевдогипопаратиреоза у детей / Н.В. Маказан, Е.М. Орлова, Е.В. Тозлиян [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. - № 63(3). – С. 148-161.
- Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy / Unsal I.O. [et al. İknur Ozturk Unsal, Murat Calapkulu, Muhammed Erkam Sencar] // Sci. Rep. - 2020. - Vol. 10, № 1. - P. 9895.
- Linglart A., Pseudohypoparathyroidism. / A. Linglart, M. Levine, H. Jüppner / Endocrinol Metab Clin North Am. – 2018. – Vol. 47(4). – P. 865–888.

Сведения об авторе

С.С. Лосенкова – студент педиатрического факультета
 Е.А. Хрущёва – студент педиатрического факультета
 Е.Е. Шимова* – студент педиатрического факультета
 Т.А. Мартынова - ассистент кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней.

Information about the authors:

S.S. Losenkova– student of Pediatric Faculty

E.A. Khrushcheva – student of Pediatric Faculty

E.E. Shimova* – student of Pediatric Faculty

T.A. Martynova – assistant of the Department of Faculty Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases.

* **Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

el.romberg@mail.ru

УДК: 616-007-053.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО СИНДРОМА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ FBXL4

Мальцева Екатерина Павловна¹, Джабраилов Асадага Ладжмедин оглы¹, Плотникова Инга Альбертовна^{1,2}

¹Кафедра педиатрии и пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №8»

Екатеринбург, Россия.

Аннотация

Введение. Митохондриальные заболевания (МЗ) — группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках. В настоящее время выявлено более 250 точковых мутаций мтДНК, а также множество различных делеций и перестроек мтДНК. О мутации в гене FBXL4, которая приводит к истощению мтДНК 13 типа в мире известно всего 26 клинических наблюдений. **Цель исследования** - изучить и представить клинический случай с мутацией в гене FBXL4. **Материал и методы.** Проведен анализ и обработка выписок из истории болезни пациентки из ГАУЗ СО «ДГКБ №8» и ГАУЗ СО «ОДКБ», результаты соотнесены с литературными данными. **Результаты.** Антенатально на 32 неделе беременности установлено ВПР ЦНПС: синехии боковых желудочков головного мозга. Ухудшение состояния к концу первых суток. В течение первого года жизни отмечена задержка моторного и речевого развития. Уровень лактата в крови без терапии 11,4. **Выводы.** Синдром истощения мтДНК 13-го типа имеет неблагоприятный прогноз, однако точная диагностика имеет исключительно важное значение для медико-генетического консультирования и позволяет предотвратить повторное рождение больного ребенка в семье.

Ключевые слова: митохондриальный синдром, мутация в гене FBXL4, лактат-ацидоз, синдром истощения мтДНК 13-го типа, новорожденные дети.

CLINICAL CASE OF MITOCHONDRIAL SYNDROME WITH MUTATION IN THE FBXL4 GENE

Maltseva Ekaterina Pavlovna¹, Dzhabrailov Asadaga Ladjhmedin oglu¹, Plotnikova Inga Albertovna^{1,2}

¹Ural State Medical University

²Children's Hospital №8

Yekaterinburg, Russia.

Abstract

Introduction. Mitochondrial diseases (MD) are a group of inherited disorders associated with defects in mitochondrial function, leading to disruptions in cellular energy production. Currently, over 250-point mutations in mtDNA, as well as numerous deletions and rearrangements, have been identified. Only 26 clinical observations of mutations in the FBXL4 gene, which result in depletion of mtDNA type 13, have been reported worldwide. **The aim of the study** was to investigate and present a clinical case with a mutation in the FBXL4 gene. **Material and methods.** Analysis and processing of medical records of a patient from Children's Hospital №8 and Regional Children's Hospital were conducted, the results are correlated with literature data. **Results.** Antenatally, at 32 weeks of pregnancy, ventriculomegaly with synchia of the lateral ventricles of the brain was diagnosed. Deterioration of the patient's condition by the end of the first day of life was noted. Delay in motor and speech development was observed during the first year of life. The blood lactate level without therapy was 11.4. **Conclusion.** Mitochondrial DNA depletion syndrome type 13 has an unfavorable prognosis, but accurate diagnosis is of paramount importance for medical-genetic counseling and allows for prevention of the birth of another affected child in the family.

Keywords: mitochondrial syndrome, mutation in the FBXL4 gene, lactate acidosis, mitochondrial DNA depletion syndrome type 13, newborn infants.