Синдром Алажилля: клинический случай у ребенка

Бурлуцкая А.В., Иноземцева Д.А.
Кубанский государственный медицинский университет
Научный руководитель: д.м.н., проф. Бурлуцкая А.В.

Синдром Алажилля – это наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, и проявляется в разнообразии клинических симптомов. Этот синдром может быть выражен в различных степенях: от критических случаев с угрожающими жизни сердечными аномалиями и тяжелой болезнью печени до менее серьезных форм с незначительными отклонениями в показателях печёночных ферментов, что усложняет процесс диагностики. Синдром Алажилля встречается с частотой от 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных. [1,2] Цель: продемонстрировать диагностику редкого генетического заболевания синдрома Алажилля у ребенка. Материалы и методы: В статье описан клинический случай синдрома Алажилля у пациента Р., 1 месяц, проходившего лечение в Детской краевой клинической больнице Краснодарского края (ДККБ). Результаты: Ребенок Р. поступил в отделение младшего возраста с жалобами на желтушность кожи, экхимозы, ахоличный стул. По результатам обследования выявлен синдром холестаза, цитолиза, геморрагический синдром. По результатам молекулярно-генетического исследования были выявлены патогенные варианты в гене JAG1, приводящие к развитию синдрома Алажилля, тип 1 (OMIM #118450), тип наследования аутосомно-доминантный. Выставлен диагноз: синдром Алажилля. Холестатический гепатит, высокой степени активности. Вторичная коагулопатия. Вторичная анемия, средней степени тяжести. Заключение: Синдром Алажилля — это сложное заболевание с высокой гетерогенностью. Определение ключевых клинических и инструментальных маркеров важно для ранней диагностики, предотвращения серьезных осложнений и выбора тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: синдром Алажиля, аутосомно-доминантный тип наследования, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, наиболее распространённой формой которого является синдром Алажилля, – группа редких наследственных заболеваний, обусловленных дефектом транспорта желчных кислот из гепатоцитов, приводящих к нарушению механизмов секреции желчи, внутрипеченочному холестазу и стремительному развитию цирроза печени. [3,4] Синдром Алажилля встречается с частотой от 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных. [1]

Цель. Проанализировать клинический случай синдрома Алажилля у ребенка 1 месяца.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента Р. 1 месяца, находившейся на лечении в ДККБ.

Результаты. Пациент Р. 1 месяцев 3 недели, проходил лечение в отделении младшего возраста ДККБ с жалобами на желтушность кожи, экхимозы, бесцветный стул. Из анамнеза заболевания*:* желтушность кожных покровов с первых суток жизни, ахоличный стул с рождения. Состояние расценено как затяжная физиологическая желтуха. На 1 месяце жизни обследован по месту жительства – выявлен цитолиз, гипербилирубинемия, стеркобилин в копрограмме отрицательный. Вирусные инфекции, герпес исключены, маркеры гепатитов отрицательные. При УЗИ ЖКТ – сужение внутрипеченочных желчных ходов. Для уточнения диагноза направлен на госпитализацию ДККБ.

При поступлении состояние средней тяжести. Вес – 5200 г, рост – 57 см. Индекс массы тела Z-score 0,17. Телосложение нормостеническое. Кожа и слизистые бледные, иктеричные. Экхимозы на грудной клетке и руках. Подкожно-жировой слой развит умеренно, равномерно распределен. Деформации костей отсутствуют. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, частота 46 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 140 уд/мин, АД 70/35 мм рт.ст. Живот

симметричный, мягкий, безболезненный. Венозная сеть на животе не выражена. Печень пальпируется на 1 см ниже реберной дуги, селезенка не прощупывается. Стул кашицеобразный, регулярный. Половые органы мужского типа, почки не пальпируются, мочеиспускание свободное, моча светлая. Лабораторные исследования: в общем анализе крови тромбоциты повышены до 479*10^9/л (норма 160-390), гемоглобин снижен до 97 г/л (норма 105-145), гематокрит 28,4 % (норма 29-41 %). Биохимический анализ показывает повышение общего билирубина до 208,8 мкмоль/л (норма 0-21), прямого билирубина до 176,4 мкмоль/л (норма 0-7), АЛТ до 267 Ед/л (норма 0-40), АСТ до 283 Ед/л (норма 0-60), ГТТ до 567 Ед/л (норма 0-204), щелочной фосфатазы до 1066 Ед/л (норма 70-518), креатинина до 75 мкмоль/л (норма 18-35), холестерина до 6,7 ммоль/л (норма 2,9-5,2), триглицеридов до 2,61 ммоль/л (норма 0,34-1,13). Коагулограмма: АЧТВ 110,9 сек (норма 24-38), антитромбин III 137 % (норма 83-128), фактор VII 169 % (норма 50-150), фактор Виллебрандта (антиген) 196 % (норма 42-176%), снижение гепатокомплекса до 4 % (норма 83-193%), протеин S 10,3 % (норма 63,5-149 %), протеин С 20% (норма 69-134 %), фактор IX 3,4 % (норма 65-150 %), протромбинового индекса 12 % (норма 80-130), МНО 8,65 (норма 0,8-1,1). ИФА на вирусные гепатиты отрицательный. Копрограмма: цвет серовато-белый, большое количество жирных кислот, умеренное количество мыла, отрицательная реакция на стеркобилин. Массовое параллельное панельное секвенирование (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова») выявило гетерозиготный вариант в экзоне 24 гена JAC1 (chr20: 10621870CT), вызывающий миссенс-замену (NM_000214.3: c.2939GA, p.Cys980Tyr). Согласно критериям ACMG, вариант вероятно патогенен (PP3, PM2, PM5). Патогенные варианты гена JAG1 связаны с синдромом Алажилля, тип 1 (OMIM #118450), аутосомно-доминантное наследование. Инструментальное исследование показало умеренную гепатомегалию с диффузными изменениями паренхимы печени на фоне холестаза, незначительное уменьшение ренального объема почек с диффузными изменениями паренхимы, функционирующее овальное окно и повышенный градиент давления в ветвях легочной артерии (умеренный стеноз) до 30 мм рт. ст. Эзофагогастродуоденоскопия выявила эозинофильный гастрит и катаральный бульбит.В отделении пациенту начато лечение: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, менадион, свежезамороженная плазма (СЗП), коаплекс, алюминия фосфат. На фоне терапии у больного отмечается улучшение за счет купирования нарушения гемостаза (ускорение АЧТВ, повышение протромбинового индекса, антитромбина – III, гепатокомплекса, протеина S и С, фактора IX, снижение показателей МНО, фактор Виллербранда), регресс геморрагической сыпи на передней грудной стенке и верхних конечностях.

Заключение: Врачи сталкиваются с немалыми трудностями при попытках установить правильный диагноз на ранних этапах заболевания, поскольку многообразие симптомов может ввести в заблуждение и затруднить процесс диагностики. Тем не менее, современные достижения в области молекулярной генетики открывают новые перспективы для выявления синдрома Алажилля на более ранних стадиях его развития. Проведение молекулярно-генетического анализа становится ключевым инструментом, который позволяет не только точно диагностировать заболевание, но и начать соответствующее лечение на ранних этапах. Это, в свою очередь, значительно повышает шансы на благоприятный исход и улучшает прогноз для пациентов, страдающих синдромом Алажилля

Список литературы:

1. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65:(2): 108–116. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–108–116
2. Дегтярева А.В., Докшукина А.А., Готье М.С., Филиппова Е.А., Туманова Е.Л., Захарова Е.Ю., Албегова М.Б., Жданова С.И., Пучкова А.А., Исаева М.Х., Шубина Е., Гусарова Е.А. Ранние клинико-

лабораторные и инструментальные характеристики синдрома Алажилля // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 1. С. 27–36. DOI: https://doi. org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-27-36
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Аладжилля Авторский коллектив: Назаренко Л.П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск; Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.
4. Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis. 2022;26(3):371–390. https://doi.org/10.1016/j. cld.2022.03.003.

Динамика массы тела у детей после медикаментозного лечения ожирения агонистом ГПП-1 (Лираглутид)

Головко И.И., Тонких С.А.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Научный руководитель – д.м.н., доц. Чубаров Т.В., асс. Артющенко А.И.

Ожирение у детей за последние 30 лет стало одной из серьезнейших проблем мирового здравоохранения, требующей поиска эффективных методов лечения, особенно при морбидных формах. Цель исследования — оценить динамику стандартизированного показателя индекса массы тела (SDS ИМТ) у 17 детей 14–17 лет с ожирением II–III степени (SDS ИМТ ≥ 2,6) и морбидной формой на фоне 12-месячной терапии лираглутидом (агонист ГПП-1) и через 4-6 месяцев после отмены препарата. В проспективном одноцентровом неконтролируемом исследовании пациенты получали лираглутид в комбинации с модификацией образа жизни. SDS ИМТ оценивали спустя 12 месяцев терапии, и через 4-6 месяцев после ее прекращения. Результаты показали значимое снижение SDS ИМТ: 82% участников достигли снижения SDS ИМТ ≥ 0,5 спустя год терапии. Через 4-6 месяцев после отмены препарата средний SDS ИМТ снизился до 2,77 (до начала терапии средний SDS ИМТ был 3,25. После года терапии он был 2,83), однако у 53% пациентов масса тела вернулась к значениям, превышающих значения спустя год терапии. Полученные данные подтверждают эффективность лираглутида, но указывают на необходимость разработки мер для поддержания долгосрочного результата.

Ключевые слова: ожирение; дети; лираглутид

Ожирение в детском возрасте связано с повышенным риском развития множества заболеваний, затрагивающих практически все системы органов, вызывая включая развитие сахарного диабета 2 типа, гипертоническую болезнь, нарушения липидного обмена, жировую болезнь печени, а также нарушения психоэмоциональной сферы[1]. Несмотря на рекомендации по модификации образа жизни, у пациентов с ожирением эти меры часто оказываются недостаточными. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), такие как лираглутид, демонстрируют эффективность у взрослых за счет подавления аппетита и улучшения метаболических параметров[2]. Однако в педиатрической практике данные об их применении ограничены, а долгосрочные последствия терапии изучены недостаточно. Это обуславливает необходимость исследований, направленных на оценку динамики массы тела после прекращения лечения, что особенно актуально для разработки стратегий долгосрочного контроля ожирения у детей.

Цель работы. Оценить динамику SDS ИМТ у детей с ожирением II–III степени и морбидной формой через 4-6 месяцев после отмены препарата лираглутида.

Материалы и методы исследования. В проспективное одноцентровое неконтролируемое исследование, проходившее на базе Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им.Бурденко, включены 17 пациентов (14–17 лет), с экзогенно-конституциональным ожирением II–III степени и морбидной формы. Участники получали лираглутид, в рамках клинической апробации, в сочетании с указаниями по модификации образа жизни (нормокалорийная диета, физическая активность). SDS ИМТ рассчитывали по