

НЕОНАТОЛОГИЯ

Эндокринопатия вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3: демонстрация клинического случая с проявлениями в виде первичной энтеропатии (мальабсорбтивной осмолярной диареи), несахарного диабета, вторичного гипотиреоза

Белюсова Т. В.^{1,2}, Гринберг И. Г.², Андриюшина И. В.¹, Новосельцева А. А.¹, Никулина А. Б.¹

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия)

² Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Новосибирской Области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», (ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, 630087, Россия)

Резюме

Дефицит пропротеинконвертазы 1/3 (PC 1/3) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое редкими мутациями в гене пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 1-го типа (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK 1)*), ассоциированное с тяжелой мальабсорбтивной диареей, ожирением и некоторыми эндокринными аномалиями.

Пропропротеинконвертаза 1/3 представляет собой кальций-зависимую сериновую эндопротеазу, участвующую в протеолитическом процессинге различных прогормонов (пептидных гормонов в энтероэндокринных клетках, которые необходимы для усвоения питательных веществ, а также экспрессируется в дугообразных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, в бета-клетках поджелудочной железы) в их биоактивные формы.

Дебют заболевания в неонатальном периоде жизни характеризуется клиникой тяжелой мальабсорбционной диареи, сопровождается задержкой в развитии, требует длительного парентерального питания. По мере прогрессирования заболевания развиваются дополнительные эндокринные нарушения, включая такие, как несахарный диабет, дефицит гормона роста, первичный гипогонадизм, надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз и ожирение. Мы провели проспективное наблюдение пациента с подтвержденным в процессе динамического наблюдения генетическим заболеванием вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3. Пациентка находилась на обследовании и лечении в ГБУЗ НСО

«ГНКОБ» г. Новосибирска в течение 11 месяцев, с повторными (3-х кратными) госпитализациями.

Цель: продемонстрировать особенности дебюта и течения заболевания, а также сложности на пути верификации клинического диагноза ультраредкого генетического заболевания из категории эндокринопатий, сложности медицинского сопровождения и терапии. Особенностью данного случая является то обстоятельство, что выявленная мутация в гене ранее не была зарегистрирована в контрольных Российских выборках генетической мутации дефицита пропротеинконвертазы 1/3, а также ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 4 экзоне гена PCSK1 в гетерозиготном состоянии и не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD и RUSeq.

Дефицит пропротеинконвертазы 1/3 – заболевание, которое является мультидисциплинарной проблемой, так как этиопатогенетическая терапия до сих пор не разработана. Заболевание имеет хронический характер течения с постоянными рецидивами кишечного синдрома, сложно управляется симптоматическими средствами лечения и по мере прогрессирования имеет высокий риск развития дополнительных эндокринопатий и летального исхода. Все вышеизложенное подчеркивает необходимость ранней постановки диагноза и подбора рациональной как заместительной, так и сопроводительной терапии, позволяющих сохранять жизнь пациентов.

Ключевые слова: дефицит пропротеинконвертазы 1/3, эндокринопатия, кишечный синдром, первичная энтеропатия, мальабсорбционная диарея, неонатальный период

Для цитирования: Белюсова Т. В., Гринберг И. Г., Андриюшина И. В., Новосельцева А. А., Никулина А. Б. Эндокринопатия вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3: демонстрация клинического случая с проявлениями в виде первичной энтеропатии (мальабсорбтивной осмолярной диареи), несахарного диабета, вторичного гипотиреоза. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):47–54. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-47-54

Информация об авторах / Information about authors

✉ Белюсова Тамара Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии; e-mail: belousovav03@yandex.ru

✉ Tamara V. Belousova, MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology; e-mail: belousovav03@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3804-7691

NEONATOLOGY

Endocrinopathy due to proprotein convertase 1/3 deficiency: primary enteropathy, diabetes insipidus, secondary hypothyroidism

T. V. Belousova^{1,2}, I. G. Grinberg², I. V. Andryushina¹, A. A. Novoseltseva¹, A. B. Nikulina¹

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia)

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, (130, Nemirovich-Danchenko, Novosibirsk, 630087, Russia)

Summary

Proprotein convertase 1/3 (PC 1/3) deficiency is an autosomal recessive disease caused by rare mutations in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK 1) gene, associated with severe malabsorptive diarrhea, obesity and some endocrine abnormalities.

Proprotein convertase 1/3 is a calcium-dependent serine endoprotease involved in the proteolytic processing of various prohormones (peptide hormones in enteroendocrine cells that are necessary for the absorption of nutrients and is also expressed in the arcuate and paraventricular nuclei of the hypothalamus, in the beta cells of the pancreas) in their bioactive forms.

The onset of the disease in the neonatal period of life is characterized by a clinical picture of severe malabsorption diarrhea, accompanied by developmental delays, and requires long-term parenteral nutrition. As the disease progresses, additional endocrine abnormalities develop, including diabetes insipidus, growth hormone deficiency, primary hypogonadism, adrenal insufficiency, hypothyroidism, and obesity.

We conducted a prospective observation of a patient with a genetic disease due to proprotein convertase 1/3 deficiency confirmed during follow-up. The patient was examined and treated at the State

Novosibirsk Regional Clinical Hospital in Novosibirsk for 11 months, with repeated (3-fold) hospitalizations.

Purpose: to demonstrate the features of the onset and course of the disease, as well as the difficulties in verifying the clinical diagnosis of an ultra-rare genetic disease from the category of endocrinopathies, the complexity of medical support and therapy. A peculiarity of this case is the fact that the identified mutation in the gene was not previously registered in control Russian samples of the genetic mutation of proprotein convertase 1/3 deficiency, as well as a previously undescribed variant of the nucleotide sequence in exon 4 of the PCSK1 gene in a heterozygous state and was not registered in control samples gnomAD and RUSseq.

Protein convertase 1/3 deficiency is a disease that is a multidisciplinary problem, since etiopathogenetic therapy has not yet been developed. The disease has a chronic course with constant relapses of intestinal syndrome, is difficult to manage with symptomatic treatments and, as it progresses, has a high risk of developing additional endocrinopathies and death. All of the above emphasizes the need for early diagnosis and selection of rational replacement and accompanying therapy to save the lives of patients.

Keywords: proprotein convertase 1/3 deficiency, endocrinopathy, intestinal syndrome, primary enteropathy, malabsorption diarrhea, the neonatal period

For citation: Belousova T. V., Grinberg I. G., Andryushina I. V., Novoseltseva A. A., Nikulina A. B. Endocrinopathy due to proprotein convertase 1/3 deficiency: primary enteropathy, diabetes insipidus, secondary hypothyroidism. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):47–54. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-47-54

Информация об авторах / Information about authors

Гринберг Ирина Геннадьевна, заведующий отделением патологии новорожденных

Андрюшина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии

Новосельцева Алина Андреевна, клинический ординатор кафедры педиатрии и неонатологии

Никulina Анна Байназаровна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии

Irina G. Grinberg, Head of the Department of Neonatal Pathology; ORCID: 0000-0001-9707-0491

Irina V. Andryushina, PhD, Associate Professor, Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000-0003-4154-2431

Alina A. Novoseltseva, Clinical Resident of the Department of Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0009-0009-6201-0507

Anna B. Nikulina, Assistant at the Department of Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000-0002-7199-2161

Исследование не финансировалось.

Конфликта интересов нет. Авторы несут полную ответственность за представление окончательного варианта рукописи для публикации. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательный вариант рукописи был одобрен всеми авторами.

Статья написана на основании собственного исследования и не финансировалась спонсорами, не является частью гранта.

The investigation has not been sponsored.

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

This article was written based on our own research and was not funded by sponsors and is not part of a grant

Введение

При выяснении причин диарейного синдрома, довольно часто состояния в младенческом возрасте, следует учитывать не только наиболее распространенные инфекционные заболевания, но и заболевания вследствие персистирующей и тяжелой диареи как проявление моногенных нарушений, т.е. врожденной диареи и/или энтеропатии [1].

На сегодняшний день известны 3 гена, ответственных за нормальное функционирование энтероэндокринной системы, а именно нейрогенин-3 (*NEUROG3*), аутоиммунный регулятор (*AIRE*) и пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 1 (*PCSK1*), при возникновении мутаций, в которых возникает генерализованная мальабсорбционная диарея [2–6].

Ген *PCSK1*, который кодирует члена семейства субтилизиноподобных пропротеинконвертаз (PC), состоит из 14 экзонов и расположен на хромосоме 5q15–21 у человека [7]. Семейство субтилизиноподобных пропротеинконвертаз состоит из семи близкородственных представителей (*furin*, *PC1/3*, *PC2*, *PC4*, *PACE4*, *PC5/6* и *PC7*) и двух менее родственных ферментов (*PCSK8* и *PCSK9*) [8, 9]. Несмотря на различия в оптимальных значениях pH, субклеточной локализации и распределении ферментов в тканях, остается в значительной степени неизменным, какой субстрат расщепляется каждым членом семейства PC [9]. Пропропротеинконвертаза 1/3 (PC 1/3) экспрессируется в гипоталамусе, эндокринной системе поджелудочной железы и желудочно-кишечном тракте, представляет собой кальций-зависимую сериновую эндопротеазу, участвующую в протеолитическом процессинге различных прогормонов в их биоактивные формы, а именно прогормонов и пронеуропептидов, таких как проопиомеланокортин, проинсулин и проглюкагон [9]. Благодаря преобразованию прогормонов в кишечнике, играет важную роль в правильном функционировании энтероэндокринной системы, в том числе для усвоения питательных веществ.

В свою очередь, энтероэндокринная система является крупнейшим эндокринным органом в организме человека

Материал и методы

Мы провели проспективное наблюдение пациента с подтвержденным в процессе динамического наблюдения генетическим заболеванием вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3.

Таблица 1.

Длительность госпитализаций ребенка в койко-днях, проведенных в ГБУЗ НСО «ГНОКБ» г. Новосибирска

Table 1.

Duration of hospitalizations of a child in bed days spent in the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

Проведенных койко-дней	№ госпитализации			
	1	2	3	
Детское отделение реанимации и интенсивной терапии	8	4	5	Pediatric intensive care unit
Отделение патологии новорожденных	93	43	111	Department of Neonatal Pathology
Всего койко-дней	101	47	116	Total bed days
	1	2	3	
	Hospitalization number		Number of bed days spent	

и состоит из 6 различных типов клеток: энтероцитов, клеток Панета, бокаловидных клеток, пучковых клеток, микроспиральных клеток и энтероэндокринных клеток.

PC 1/3 дифференциально экспрессируется в энтероэндокринных клетках и отвечает за процессинг множества пептидных гормонов, которые могут влиять на физиологию кишечника [8].

Дефицит PC 1/3 представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *PCSK1*, характеризующееся клиникой тяжелой мальабсорбционной диареи часто с момента рождения, которая, в свою очередь, является эндокринопатией, доминирующей в дебюте клинической картины, сопровождается задержкой в развитии, требует длительного парентерального питания и имеет высокую смертность. По мере прогрессирования заболевания развиваются дополнительные эндокринные нарушения, включая несахарный диабет, дефицит гормона роста, первичный гипогонадизм, надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз и ожирение [9, 12].

К 2021 году во всем мире было зарегистрировано 30 случаев дефицита *PCSK1*, у всех этих пациентов была диагностирована ранняя и тяжелая мальабсорбтивная диарея и стабильно повышенный уровень проинсулина [13–17].

В данной статье мы демонстрируем особенности дебюта и течения заболевания, а также сложности на пути верификации клинического диагноза при наличии генетического заболевания из категории эндокринопатий и сопроводительной терапии пациента. Особенностью данного случая является то обстоятельство, что выявленная у нашей пациентки генетическая мутация в гене *PCSK1* ранее не была зарегистрирована в контрольных Российских выборках дефицита пропротеинконвертазы 1/3, а также ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 4 экзоне гена *PCSK1* в гетерозиготном состоянии и не зарегистрирован в контрольных выборках *gnomAD* и *RUSeq*.

Пациентка была госпитализирована в ГБУЗ НСО «ГНОКБ» г. Новосибирска трижды и провела в стационаре в общей сложности 264 койко-дня (табл. 1).

Результаты

Описание клинического случая: ребенок (девочка) рожден от 4-й беременности, протекавшей на фоне субклинического гипотиреоза, анемии легкой степени, 3-х родов, путем операции кесарева сечения по экстренным показаниям, на сроке гестации 40 недель. Матери ребенка 21 год, и она имеет отягощенный эпидемиологический анамнез – состояла на учете по туберкулезу (очаговый туберкулез верхней доли С1 правого легкого) в 2018–2022 годах, проживает совместно с бактериовыделителем микобактерий туберкулеза, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. На учете в женской консультации по поводу настоящей беременности наблюдалась с 26 недели. На ультразвуковых скринингах патологии у плода не выявлено. На 33–34 неделе гестации перенесла острую респираторную инфекцию. Во время родов у матери отмечались субфебрильная

температура тела, в анализе крови лейкоцитоз ($41 \times 10^9/\text{л}$), по данным рентгенографического обследования органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония, выполнен экспресс-тест на SARS-CoV-2 – результат отрицательный.

Состояние ребенка при рождении расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении 4080 г, длина тела 56 см, окружность головы 37 см, окружность грудной клетки 36 см – согласно оценке по шкале intergrowth-21 физическое развитие соответствовало сроку гестации. Вскармливание осуществлялось адаптированной молочной смесью для доношенных новорожденных, поскольку мать находилась на лечении в отделении реанимации. В период ранней неонатальной адаптации выявлена транзиторная гипогликемия, уровень глюкозы крови 2,1 ммоль/л в первые сутки жизни без клинических проявлений, скорректирована питанием. Были выполнены все необходимые скрининги (патологии не выявлено) и проведена вакцинация против гепатита В (ВГВ) и туберкулеза (БЦЖ). На 5 сутки жизни выписана на амбулаторный этап в удовлетворительном состоянии. На 11 сутки жизни появилось вздутие живота, а спустя еще 4 дня – жидкий стул с примесью зелени и слизи до 15 раз в сутки и интоксикационный синдром – осуществлена госпитализация в центральную районную больницу (ЦРБ). При поступлении состояние расценено как тяжелое, обусловленное эксикозом III степени, интоксикационным синдромом, дефицит массы тела составил 21,5%. В гемограмме выявлены лейкоцитоз ($WBC 25 \times 10^9/\text{л}$), в формуле абсолютный и относительный нейтрофилез, нейтрофильный индекс 0,43, тромбоцитопения ($PLT 125 \times 10^9/\text{л}$). Выставлен диагноз острой кишечной инфекции (ОКИ) и назначены антибактериальная терапия (АБТ) – цефтриаксон, инфузионная терапия (ИТ), сорбенты, пробиотики, «голодная пауза» на 6 часов – достигнута относительная стабилизация состояния. Однако, при расширении объема энтерального питания стандартной молочной смесью отмечен рецидив кишечного синдрома и на 18 сутки жизни осуществлен перевод в стационар 3-го уровня оказания медицинской помощи, в детское отделение реанимации и интенсивной терапии (ДОРИИТ) ГБУЗ НСО «ГНОКБ». При поступлении состояние расценено как очень тяжелое, обусловлено инфекционным токсикозом и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), а также водно-дефицитным эксикозом III степени. Через 50 минут от поступления отрицательная динамика с нарастанием признаков СПОН и остановкой сердечной деятельности, проведенная легочно-сердечная реанимация в течение 15 минут была успешной. Параклинически выявлены лактат ацидоз (рН 6,9, лактат 6,4 ммоль/л, ВЕ –25 ммоль/л), гипокалиемия (K^+ 1,7 ммоль/л), гипернатриемия (Na^+ 173 ммоль/л), азотемия (креатинин 288 мкмоль/л, мочевины 27,3 ммоль/л), гипоальбуминемия (30 г/л). В гемограмме лейкоцитоз ($16,2 \times 10^9/\text{л}$) с абсолютным и относительным нейтрофилезом, ПКТ составил 12,8 нг/мл, уровень СРБ 1,5 мг/л. Сформулирован предварительный клинический диагноз: острая кишечная инфекция, осложненная интестинальным сепсисом, септическим шоком, СПОН (сердечно-легочная, церебральная, почечная, гастроинтестинальная). Назначена комбинированная АБТ (меропенем + линезолид), полное парентеральное питание (ПЭП), терапия шока (добутамином + адреналин – титрование доз

по показателям системной гемодинамики), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), почечная заместительная терапия (ПЗТ) методом перитонеального диализа.

Выполнен поиск вероятных возбудителей ОКИ, а именно скрининг на острые кишечные инфекции (*Shigella spp.*, *E. coli* (EIEC), *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Adenovirus F*, *Rotavirus A*, *Norovirus 2* генотип, *Astrovirus*), полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и посев кала на бактериальную флору, исследование на TORCH-группу возбудителей (иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови на антитела класса G и M с определением avidности IgG, ПЦР трёх сред – крови, мочи, слюны) – возбудители и геномы инфекций не выделены. За период пребывания в ДОРИИТ выявлен тромбоз правой большой подкожной вены, назначена терапия низкомолекулярным гепарином (дальтепарин натрия).

На 26 сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных (ОПН) на программе частичного парентерального питания (чПЭП). При неоднократных попытках расширить объем энтерального питания гидролизной безлактозной смесью возникали рецидивы кишечного синдрома с развитием бактериального энтероколита, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), что требовало возобновления комбинированной АБТ. Учитывая длительную потребность в проведении ПЭП на фоне упорных рецидивов кишечного синдрома, ребенку установлен центральный венозный доступ (ЦВД) в виде системы «Broviac». В возрасте 2 месяцев жизни основной клинический диагноз был сформулирован как синдром нарушенного кишечного всасывания неуточненной этиологии.

В круг дифференциальной диагностики и поиска вероятных причин рецидивирующего диарейного синдрома были включены следующие заболевания: наследственные энтеропатии, дефицит альфа-1-антитрипсина, первичная кишечная лимфангиэктазия, ферментопатии, врожденная недостаточность поджелудочной железы (гипоплазия поджелудочной железы, синдром Швахмана-Даймонда), туберкулез кишечника.

Полученные результаты дополнительных методов обследования, а именно уровень альфа-1-антитрипсина (0,9 и 2,1 г/л), панкреатическая эластаза кала (416 мкг/г), хлориды пота (46 ммоль/л), фекальный кальпротектин (181,2 мкг/гр), проба Манту, Диаскин тест, УЗ-исследования и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, результаты расширенного неонатального скрининга – показатели в пределах референсных возрастных значений, позволили исключить соответствующий заболевания. От проведения эндоскопических методов обследования желудочно-кишечного тракта принято воздержаться ввиду не толерантности пациента к их проведению и высокого риска развития рецидива кишечного синдрома.

В медицинском сопровождении пациента принимали участие специалисты разного профиля – гастроэнтеролог, генетик, инфекционист, невролог, фтизиатр, оториноларинголог, офтальмолог, эндокринолог, гематолог, лучевой и функциональной диагностики, неоднократно проводились консилиумы с участием ведущих специалистов г. Новосибирска и национальных медицинских центров. В качестве основной и наиболее вероятной причины

заболевания рассматривались генетически обусловленные энтеропатии, в связи с этим осуществлен забор материала для проведения полноэкзомного секвенирования.

Терапия пациентки проводилась по синдромному принципу: по мере потребности назначалась АБТ (меропенем, линезолид, полимиксин, фосфомицин), ферментозаместительная (препараты панкреатина), сорбенты, пеногасители, полное и частичное ПЭП. Указанный курс терапии позволил купировать рецидивы энтероколита, сопровождавшиеся развитием ССВО (их было пять за первую госпитализацию), расширить энтеральное лечебное питание (гидролизная безлактозная смесь) до возможности отмены парентерального питания и достичь стабильных весовых прибавок. В возрасте 4-х месяцев жизни ребенок был выписан на амбулаторный этап с массой тела 5300 г (дефицит массы тела по отношению к должностующей составил 24,6%).

В возрасте 4,5 месяцев возник рецидив кишечного синдрома (жидкий водянистый стул с зеленью) и лихорадка, осуществлена повторная госпитализация в ОРИИТ ЦБР и перевод по линии санитарной авиации в ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

При поступлении в ДОРИИТ состояние расценено как тяжелое, обусловлено инфекционным токсикозом, гастроинтестинальной недостаточностью, белково-энергетической недостаточностью (БЭН) III степени (дефицит массы тела составил 36,7%). Параклинически выявлена гипокалемия (K^+ 1,49 ммоль/л), гипопроотеинемия (общий белок 49 г/л, альбумин 33,6 г/л), уровень СРБ 113,4 мг/л, в гемограмме лейкоцитоз (WBC $15,83 \times 10^9$ /л) с абсолютным и относительным нейтрофилезом, тромбоцитопения (PLT 128×10^9 /л), анемия (HGB 94 г/л), показатели гемостаза с гипокоагуляцией по внешнему каскаду (ПВ 17,4 сек, МНО 1,45), что было расценено как проявления витамин К дефицитной коагулопатии и печеночной недостаточности. Терапия проводилась по предыдущему, т.е. как и при первой госпитализации, формату. Вместе с тем, как и ранее, на фоне расширения объема питания и отмены АБ препаратов неоднократно случались рецидивы кишечного и интоксикационного синдромов, что требовало назначения повторных курсов АБТ из группы резерва (с учетом результатов посева содержимого кишечника на бактериальную флору). Во время 2-й госпитализации получен результат кариотипирования: кариотип 46XX, но выявлена микроделеция на длинном плече 7-й хромосомы, которая определена как вероятно патогенная и как вариант с неопределенным клиническим значением, что подтвердило необходимость проведения полноэкзомного и даже полногеномного секвенирования.

К моменту выписки из стационара после 2-й госпитализации ребенок достиг возраста 6 месяцев, объем необходимого энтерального питания усваивала полностью и прибавка массы тела составила 1190 г, но сохранялся дефицит массы тела 22,6%.

Повторная, т.е. 3-я госпитализация, была плановой в возрасте 7,5 месяцев для решения вопроса об удалении ЦВД (системы "Broviac"). По результатам эхокардиоскопии в устье верхней полой вены выявлено образование (тромбоvegetация), что расценено как течение инфекции внутрисердечного устройства, осложнившейся тромбозом (повторный эпизод) – ЦВД удален. Вновь назначена АБТ

и дальтепарин натрия. Выполнен поиск тромбогенных мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла методом ПЦР, выявлена наследственная тромбофилия в виде дефицита протеина С и носительства факторов тромбогенного риска (гомозигота PAII, PROC, гетерозигота PLAT, SERPINC1, FXII, ABO, MTHFR).

Результат полноэкзомного секвенирования получен в возрасте 8 месяцев жизни (выполнен в лаборатории «Геноаналитика» г. Москва). Выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в 8-м интроне (сайт сплайсинга) гена *PCSK1* в гетерозиготном состоянии, не зарегистрирован в российской выборке RUSeq. Мутация в гене *PCSK1* в гомозиготном и компаунд гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Эндокринопатией вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3». Частота выявленного варианта в контрольной выборке gnomAD в гетерозиготном состоянии составляет 0,001%, в европейской популяции – 0,001%. Описан как вероятно патогенный в базе данных ClinVar (ID: 1723150) и упоминается в научной литературе. Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 4-м экзоне гена *PCSK1* в гетерозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка в 181 позиции – не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD и RUSeq. Алгоритмы предсказания патогенности не применимы.

На основании проведенного исследования дана рекомендация проведения секвенирования по Сэнгеру и медико-генетическое консультирование семьи, но мать ребёнка отказалась от предложенного обследования.

Из особенностей клинической симптоматики: во время 3-й госпитализации выявлен эпизод полиурии, темп диуреза достигал 21,6 мл/кг/час, сопровождаясь жаждой и потерей в массе тела, без симптомов экзикоза, так как потери вовремя восполнялись ИТ. В анализах мочи гипостенурия (удельный вес от 1001 до 1004), в биохимическом анализе крови выявлена гипонатриемия (Na^+ 121 ммоль/л). Вышеуказанные изменения расценены как проявления несахарного диабета и назначен десмопрессин (0,05 мг в сутки в течение 2 дней, с постепенной отменой – 0,025 мг в сутки следующие 2 дня и далее через 2 дня – 0,0125 мг в сутки), на фоне терапии темп диуреза и электролитные показатели нормализовались.

Известно, что дефицит пропротеинконвертазы 1/3 характеризуется, по мере прогрессирования заболевания, развитием дополнительных эндокринных нарушений, что и имело место быть у нашей пациентки. Наряду с этим, поскольку высок риск развития полигландулярной недостаточности, ей были выполнены дополнительные исследования, с целью исключения гипопитуитаризма, а именно магнитно-резонансная томография головного мозга (выявлено уменьшение размеров гипофиза, без патологических в нем очагов) и исследован эндокринный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4) свободный, ренин плазмы, адренокортикотропный гормон (АКТГ), альдостерон. По результатам выявлен вторичный гипотиреоз (ТТГ 2,07 мкМЕ/мл, в динамике уровень снизился до 1,91 мкМЕ/мл; Т4 свободный 0,6 нг/дл, в динамике до 0,49 нг/дл) – назначена заместительная терапия левотироксином. На фоне терапии уровень ТТГ повысился до 4,73 мкМЕ/мл, но Т4 свободный остался сниженным (0,45 нг/дл). Также выявлено снижение уровня

инсулиноподобного фактора роста-1 (<15 нг/мл), что могло быть обусловлено как декомпенсацией по энтеропатии и низкой массой тела, так и дефицитом соматотропного гормона (СТГ). Уровень ренина плазмы составил до 154,3 мкМЕ/мл, но метод-зависимые значения для детей до 18 лет не валидированы, поэтому оценить данный показатель не представляется возможным.

Объем лечебной смеси усваивала не более 480 мл в сутки, поэтому сохранялась потребность в проведении частичного ПЭП. По-прежнему отмечались рецидивы кишечного синдрома на фоне попыток расширения объема энтерального питания. Подтверждена осмолярная природа диареи – 250,25 мОсмоль/кг, в связи с этим назначен курса октреотида (с антисекреторной целью), также сохранялась потребность в повторных курсах АБТ (меропенем, полимиксин, линезолид) и использовались ферменты (препараты панкреатина) и сорбенты.

В возрасте 10,5 месяцев принято решение по оформлению паллиативного статуса и перевода пациентки в отделение паллиативного профиля с учетом тяжелой генетической патологии, отсутствия на настоящий момент разработанных методов патогенетической коррекции и крайне низкого реабилитационного потенциала. Масса тела ребенка к этому времени достигла 6255 г, с момента рождения прибавка в весе составила 2175 г (дефицит массы тела – 40,3%), длина тела 74 см. Параклинически отмечена

анемия смешанного генеза легкой степени, гуморальной активности, электролитных нарушений, гипопроотеинемии на момент перевода не выявлено, нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Этап оказания специализированной медицинской помощи в ГБУЗ НСО «ГНОКБ» был завершен и в возрасте 11 месяцев, ребенок для дальнейшей терапии и выхаживания переведён в Детскую Городскую Клиническую больницу № 4 имени В. С. Гераськова (ДГКБ № 4) с массой тела 6425 г (дефицит массы тела по отношению к должностующей массе тела – 41%).

Заключительный клинический диагноз по МКБ-10: E88.0

Основной: эндокринопатия вследствие дефицита пропротеинконвертазы 1/3; первичная энтеропатия, несахарный диабет, вторичный гипотиреоз.

Фон: иммунодефицит комбинированный вторичный. Наследственная тромбофилия: дефицит протеина С, носительство факторов тромбогенного риска (гомозигота PAI1, PROC, гетерозигота PLAT, SERPINC1, FXII, ABO, MTHFR). Тромбоз правой большой подкожной вены (31.03.2023 г.).

Осложнения: хроническая белково-энергетическая недостаточность III степени. Рецидивирующий энтероколит тяжелой степени. Анемия легкой степени, смешанного генеза. Носитель системы “Boviac” (29.05.2023 г.), осложнившейся инфекцией и тромбозом внутрисердечного устройства (24.10.2023 г.).

Обсуждение

На примере описания данного клинического случая продемонстрированы особенности дебюта в неонатальном периоде жизни (11-е сутки жизни) и течения (до 11-месячного возраста) ультраредкого генетического заболевания из категории эндокринопатий, сопровождающегося развитием большого спектра его проявлений, осложнений и коморбидных заболеваний и состояний, а также сложности на пути верификации диагноза. Уникальность представленной клинической ситуации заключается в отсутствии опыта медицинского сопровождения пациентов в связи с чрезвычайной редкостью заболевания и отсутствием разработанных методов его куративности.

Состояние ребенка в настоящее время остается тяжелым, также отмечаются рецидивы кишечного синдрома на фоне попыток расширения объема питания гидролизной смеси, с развитием бактериального энтероколита и ССВО, что требует стабилизации состояния в условиях ОРИИТ, с повторным назначением комбинированной АБТ препаратами резерва и возобновлением полного ПЭП.

Вместе с тем, обращает внимание, что вопреки всем имеющимся патологическим процессам и тяжелой формы БЭН (рис. 1–3), у ребенка нервно-психическое развитие не имеет отставания от возрастных показателей.

Рисунок 1.

Динамика длины тела ребёнка в зависимости от возраста согласно оценочным шкалам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в период стационарного лечения в ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирска

Figure 1.

Dynamics of the child's body length depending on age according to the evaluation scales of the World Health Organization (WHO) during inpatient treatment at the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital



Рисунок 2.

Динамика массы тела ребёнка в зависимости от возраста согласно оценочным шкалам ВОЗ в период стационарного лечения в ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирска
Figure 2.

Dynamics of the child's body weight depending on age according to the WHO assessment scales during inpatient treatment at the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

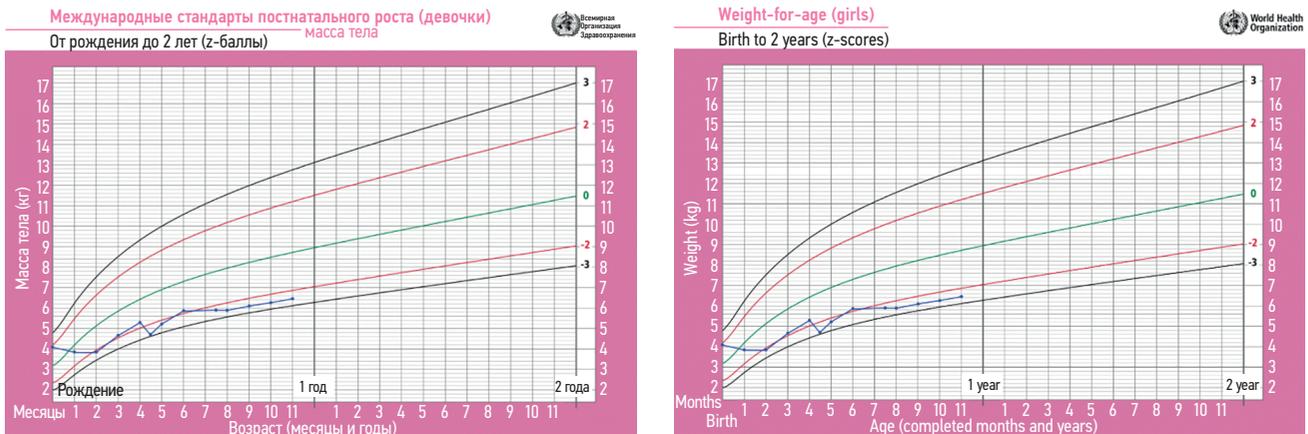
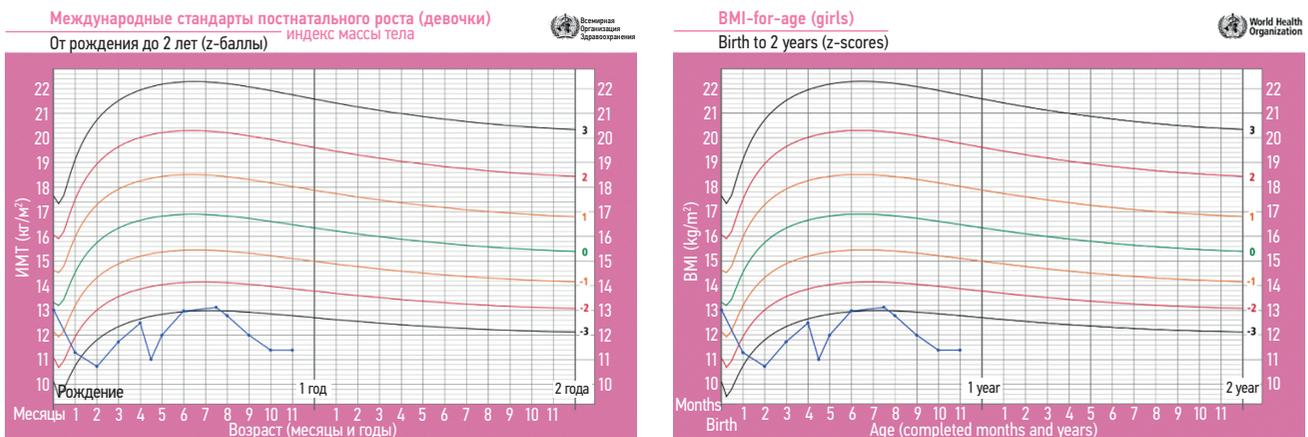


Рисунок 3.

Динамика индекса массы тела (ИМТ) ребёнка в зависимости от возраста согласно оценочным шкалам ВОЗ в период стационарного лечения в ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирска
Figure 3.

Dynamics of the child's body mass index (BMI) depending on age according to the WHO assessment scales during inpatient treatment at the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital



Заклучение

Таким образом, возможности современной медицины позволяют при правильной организации оказания медицинской помощи и мультидисциплинарном подходе в процессе проведения дифференциальной диагностики патологических процессов в младенческом возрасте, верифицировать ультраредкие заболевания в условиях региона и сохранять жизнь пациентов даже в условиях отсутствия этиопатогенетических куративных паттернов. Показано, что в сопровождении пациентов с орфанными заболеваниями важны специальные знания среди детских специалистов разного профиля, а также обеспечение преемственности и коллегиальности в действиях специалистов.

Литература | References

- Duggan C.P., Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):666–675. doi: 10.1056/NEJMra1602650.
- Wang J., Cortina G., Wu S.V. et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):270–80. doi: 10.1056/NEJMoa054288.
- Jackson R.S., Creemers J.W., Ohagi S. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):303–6. doi: 10.1038/ng0797–303.

4. O'Rahilly S., Gray H., Humphreys P.J. et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med.* 1995 Nov 23;333(21):1386–90. doi: 10.1056/NEJM199511233332104.
5. Högenauer C., Meyer R.L., Netto G.J. et al. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N Engl J Med.* 2001 Jan 25;344(4):270–4. doi: 10.1056/NEJM200101253440405.
6. Martín M.G., Lindberg I., Solorzano-Vargas R.S. et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology.* 2013 Jul;145(1):138–148. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.048.
7. Seidah N.G., Mattei M.G., Gaspar L. et al. Chromosomal assignments of the genes for neuroendocrine convertase PC1 (NEC1) to human 5q15–21, neuroendocrine convertase PC2 (NEC2) to human 20p11.1–11.2, and furin (mouse 7[D1-E2] region). *Genomics.* 1991 Sep;11(1):103–7. doi: 10.1016/0888-7543(91)90106-o.
8. Seidah N.G., Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 May;11(5):367–83. doi: 10.1038/nrd3699.
9. Seidah N.G. The proprotein convertases, 20 years later. *Methods Mol Biol.* 2011;768:23–57. doi: 10.1007/978-1-61779-204-5_3.
10. Pais R., Gribble F.M., Reimann F. Signalling pathways involved in the detection of peptones by murine small intestinal enteroendocrine L-cells. *Peptides.* 2016 Mar;77:9–15. doi: 10.1016/j.peptides.2015.07.019.
11. Engelstoft M.S., Egerod K.L., Holst B., Schwartz T.W. A gut feeling for obesity: 7TM sensors on enteroendocrine cells. *Cell Metab.* 2008 Dec;8(6):447–9. doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.004.
12. Aerts L., Terry N.A., Sainath N.N. et al. Novel Homozygous Inactivating Mutation in the *PCSK1* Gene in an Infant with Congenital Malabsorptive Diarrhea. *Genes (Basel).* 2021 May 10;12(5):710. doi: 10.3390/genes12050710.
13. Jackson R.S., Creemers J.W., Farooqi I.S. et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest.* 2003 Nov;112(10):1550–60. doi: 10.1172/JCI18784.
14. Pépin L., Colin E., Tessarech M. et al. A New Case of *PCSK1* Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):985–993. doi: 10.1210/je.2018-01854.
15. Thiagarajah J.R., Kamin D.S., Goldsmith J.D. et al.; PediCODE Consortium. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology.* 2018 Jun;154(8):2045–2059.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.03.067.
16. Terry N.A., Lee R.A., Walp E.R. et al. Dysgenesis of enteroendocrine cells in *Aristaless*-Related Homeobox polyalanine expansion mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Feb;60(2):192–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000542.
17. Wang Y.H., Yang Q.C., Lin Y. et al. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(27): e247. doi: 10.1097/MD.0000000000000247.

QYXMH

