



Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы. Клинический пример

О. Б. Гордеева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

А. В. Доброток¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>, dobrotokav@gmail.com

И. В. Андреева³, <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>, Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Е. В. Довгань⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>, dovganrus@mail.ru

О. А. Егорова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

В. С. Каргин¹, <https://orcid.org/0000-0002-7584-1467>, kvc12.kargin@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

⁴ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27

Резюме

Введение. В доступных зарубежных изданиях имеются сведения о высокой частоте смертности при развитии септических состояний у детей в случае дефицита факторов в системе естественных антикоагулянтов. Известно, что дефицит факторов противосвертывающей системы может быть врожденным и приобретенным. Врожденный дефицит встречается довольно редко, а приобретенный может наблюдаться на фоне воспалительных реакций при хронических, инфекционных заболеваниях, онкологии. Особую тревогу представляет отсутствие должного внимания к пациентам детской возрастной категории, клиническая картина тромбоза у которых может быть стерты. При этом именно у детей своевременная диагностика и профилактика, а также выявление риска таких событий могут сыграть ключевую роль в предотвращении инвалидизации. Тяжелыми осложнениями дефицита физиологических антикоагулянтов являются тромботические события и некрозы кожи. Представленный клинический случай описывает эпизод приобретенного дефицита протеина S у ребенка.

Цель работы. Провести анализ диагностически сложного клинического случая из реальной врачебной практики с целью привлечения внимания к проблеме дефицита физиологических антикоагулянтов приобретенного характера на фоне бактериальных осложнений после перенесенной вирусной инфекции у детей.

Методы и методы. В статье приводится описание клинического случая приобретенного дефицита фактора противосвертывающей системы, осложненного развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, некрозами кожи и тромбозом вен нижних конечностей после перенесенной вирусной инфекции у ребенка младшего возраста. Особенностью данного случая является дебют болезни с поражением кожи конечностей на фоне развития нарушений в тромбоцитарном и плазменном звене гемостаза при развивающемся дефиците компонентов плазменного звена гемостаза. Для установления диагноза пациенту проведено углубленное исследование системы гемостаза для уточнения дефицита факторов системы естественных антикоагулянтов (протеин C, протеин S, антитромбин III).

Заключение. Данное клиническое наблюдение показывает значимость тщательного сбора анамнеза и необходимость своевременного обследования пациента при развитии бактериальных осложнений после перенесенной вирусной инфекции. Также клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода и преемственности между врачами различных специальностей в диагностике тяжелых нарушений свертывающей и противосвертывающих систем, что способствует адекватной оценке выявленных нарушений, прогнозу риска развития возможных осложнений (геморрагического и тромботического синдромов), сохранению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: противосвертывающая система, дефициты факторов, гемостаз, дети.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Доброток А. В., Андреева И. В., Довгань Е. В., Егорова О. А., Каргин В. С. Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы. Клинический пример. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 57-63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The problem of deficiency of factors of the anticoagulant system. Clinical case

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>, dobrotokav@gmail.com

Irina V. Andreeva³, <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>, Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Evgenny V. Dovgan⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>, dovganrus@mail.ru

Olga A. Egorova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

Vladimir S. Kargin¹, <https://orcid.org/0000-0002-7584-1467>, kve12.kargin@yandex.ru

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

³ Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia

⁴ Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia

Abstract

Background. In available foreign publications, there is evidence of a high incidence of mortality in the development of septic conditions in children in case of deficiency of factors in the natural anticoagulant system. It is known that deficiency of factors in the anticoagulant system can be congenital and acquired. Congenital deficiency is quite rare, and acquired deficiency can be observed against the background of inflammatory reactions in chronic, infectious diseases, oncopathology. Of particular concern is the lack of proper attention to patients of children's age category, the clinical picture of thrombosis in which may be erased. At the same time, it is in children that timely diagnosis and prevention, as well as identifying the presence of a risk of such events, can play a key role in preventing disability. Severe complications of physiological anticoagulant deficiency are thrombotic events and skin necrosis. The presented clinical case describes an episode of acquired protein S deficiency in a child.

Objective. To analyse a diagnostically complex clinical case from real medical practice in order to draw attention to the problem of acquired physiological anticoagulant deficiency against the background of bacterial complications after viral infection in children.

Materials and methods. The article describes a clinical case of acquired deficiency of the anti-clotting system factor complicated by the development of DIC, skin necrosis and venous thrombosis of the lower limbs after a viral infection in a young child. The peculiarity of this case is the debut of the disease with skin lesions of the extremities against the background of the development of disorders in the platelet and plasma links of haemostasis with a developing deficiency of components of the plasma link of haemostasis. To establish the diagnosis, the patient underwent an in-depth study of the haemostasis system to clarify the deficiency of factors of the natural anticoagulant system (protein C, protein S, antithrombin III).

Conclusion. This clinical observation shows the importance of careful history taking and the necessity of timely examination of the patient when bacterial complications develop after a viral infection. The clinical case also demonstrates the importance of multidisciplinary approach and continuity between doctors of different specialities in the diagnosis of severe disorders of coagulation and anti-coagulation systems, which contributes to adequate assessment of the detected disorders, prediction of the risk of possible complications (haemorrhagic and thrombotic syndromes), and preservation of patients' quality of life.

Keywords: anti-clotting system, factor deficiencies, haemostasis, children.

For citation: Gordeeva O. B., Dobrotok A. V., Andreeva I. V., Dovgan E. V., Egorova O. A., Kargin V. S. The problem of deficiency of factors of the anticoagulant system. Clinical case. Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>

Conflict of interests. Not declared.

Cистема гемостаза является многофункциональным звеном в системе поддержания жидкого состояния крови и предполагает образование тромбов при повреждении сосудистой стенки для уменьшения кровопотери и лизиса тромбов. Патология системы гемостаза – одно из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине.

Нарушения гемостаза отличаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельными синдромами, так и вторичными геморрагическими и тромботическими осложнениями при некоторых заболе-

ваниях (инфекционно-септических, сердечно-сосудистых, иммунных, болезнях крови, печени, почек). За формирование тромбов в организме отвечает свертывающая система, за растворение тромбов и предотвращение постоянного формирования новых отвечает система естественных антикоагулянтов (ЕАК). Среди основных факторов ЕАК выделяют: антитромбин III (ATIII), протеины C (PC) и S (PS), гепарин, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, ингибитор пути тканевого фактора. Благодаря антикоагулянтной системе кровь остается в жидким состоянии, а в месте повреждения сосуда образуется тромб. В ряде случаев выпадение

одного звена ЕАК может привести к возникновению тяжелых тромботических катастроф.

PS – гликопротеин, зависящий от витамина K. Этот белок выступает в качестве кофактора другого протеина – PC – сериновой протеазы, которая инактивирует факторы Va и VIIa. Белок PS усиливает действие PC-опосредованной инактивации фактора Va, способствуя его связыванию с отрицательно заряженными фосфолипидами и впоследствии увеличивая скорость расщепления фактора Va (рис. 1) [1].

Дефицит PS может быть наследственным и приобретенным. Наследственный дефицит PS, вызванный мутацией/

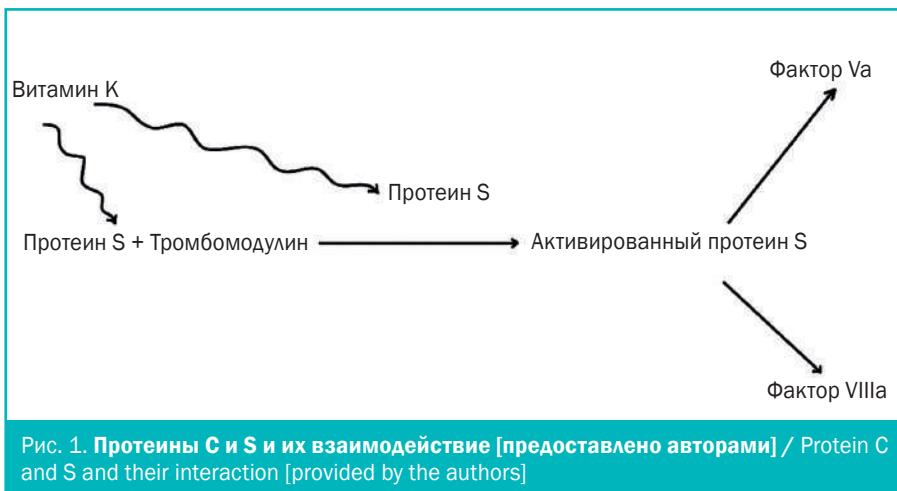


Рис. 1. Протеины С и S и их взаимодействие [предоставлено авторами] / Protein C and S and their interaction [provided by the authors]

делецией в гене *PROS1*, является аутосомно-доминантным. Это означает, что ребенок, который наследует только один мутантный ген *PROS1*, имеет повышенную вероятность развития симптомов дефицита PS (склонность к образованию тромбов) [2].

Выделяют три типа дефицита PS: тип I — низкий уровень как свободного, так и общего PS; тип II — снижение функциональной активности PS на фоне нормального уровня и свободного, и общего белка (качественный дефект); тип III — низкий уровень свободного, но нормальное содержание общего PS [3, 4].

Приобретенный дефицит может быть вызван различными факторами: из-за нарушения работы печени, дефицита витамина K, использования препаратов — антагонистов витамина K, при инфекции различной этиологии, воспалении, нефротическом синдроме, приеме гормональных препаратов, злокачественных новообразованиях, химиотерапии [5]. PS является важным защитником в контроле образования тромбина и фибринолиза [6].

Известно, что у новорожденных наблюдается физиологическое снижение уровня PS, а к 6-10 месяцам жизни его значения достигают уровня взрослого человека.

Одним из жизнеугрожающих осложнений дефицита факторов противосвертывающей системы является фульминантная пурпурра (ФП), которая сопровождается развитием тромбозов мелких сосудов кожи и мягких тканей. При этом могут развиваться геморрагические некрозы конечностей [7]. При отсутствии своевременного и адекватного лечения ФП имеет быстропрогрессирующее течение и сопровождается

высокой летальностью за счет развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [8].

Выделяют три формы ФП — неональную, идиопатическую и острую инфекционную. Последняя возникает на фоне тяжелых бактериальных или вирусных инфекций и является самой распространенной. При этой форме ФП возникает дисбаланс естественных анти- и прокоагулянтов, обусловленный воздействием бактериальных эндотоксинов на клетки эндотелия сосудов, в результате чего уменьшается уровень PS, PC и АП. Острая инфекционная ФП встречается в 10-20% случаев у пациентов с менингококциемией. Следует отметить, что *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* являются наиболее распространенными бактериальными триггерами, вызывающими острую инфекционную ФП. Реже ФП может возникать на фоне заболеваний, вызванных стрептококками группы A и B, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Plasmodium falciparum* и другими [9, 10]. Среди вирусных триггеров ФП следует отметить представителей семейства герпесвирусов (например, *Varicella zoster*). Наиболее редкой формой является идиопатическая ФП, ее точная распространенность неизвестна.

Диагностика ФП в ряде случаев затруднительна. Необходимо проведение дифференциального диагноза с такими заболеваниями, как варфариновый некроз, менингококциемия, некротизирующий фасциит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпурра, синдром токсического шока, тромбофлебит, васкулит и ряд других. Диагностика ФП требует мультидис-

циплинарного подхода и привлечения широкого круга специалистов (гематолога, гемостазиолога, инфекциониста, хирурга и других).

Клинический случай

Пациент М., мальчик, 3,5 лет, поступил в детское отделение с жалобами на «оттопыривание» левой ушной раковины, покраснение и отек в заушной области слева, боль в левом ухе, повышение температуры тела до 38,5 °C.

Anamnesz заболевания: болен 5-6 сутки. Заболевание началось с подъема температуры до 39 °C, клиники ринита. Получал симптоматическое лечение амбулаторно, клиника ринита купировалась, однако фебрильная лихорадка сохранялась. За день до госпитализации появилась боль в левом ухе, на следующий день возникло покраснение и отек в заушной области слева, «оттопыривание» левой ушной раковины, в связи с чем ребенок был госпитализирован.

Фармакологический анамнез: амбулаторно для купирования лихорадки применялся парацетамол (рекомендуемые суточные дозы препарата превышены не были), для лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) — свечи с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным *per rectum* в течение 4 дней, местно — ушные капли с феназоном и лидокаином.

Anamnesz жизни: редкие ОРВИ. Травм и операций не было.

На момент поступления состояние средней степени тяжести. Температура тела 38,5 °C. *Status localis:* левая ушная раковина оттопырена. Пальпация заушной области слева умеренно болезненна. Кожа в заушной области розовая, мягкие ткани инфильтрированы, переходная складка слажена. При пальпации флюктуации нет. Барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга патологического процесса в веществе головного мозга не выявлено. Тотальное снижение пневмотизации ячеек пирамидок височных костей с обеих сторон. Отек клетчатки околоушной области слева.

В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз ($17,9 \times 10^9/\text{л}$), с нейтрофилезом (нейтрофилы $13,5 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови — повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до $166,6 \text{ мг/л}$ (РИ 0-5 мг/л), остальные показатели в пределах референсных интервалов (РИ). Назначена антибак-



Рис. 2. Первичный геморрагический элемент [предоставлено авторами] / Primary hemorrhagic element [provided by the authors]



Рис. 3. Геморрагические элементы в области левой голени с распространением на голеностопный сустав и на тыльной поверхности левой кисти [предоставлено авторами] / Hemorrhagic elements in the area of the left shin with spread to the ankle joint and on the dorsum of the left hand[provided by the authors]



Рис. 4. Участки некрозов кожных покровов на 10-е сутки (левая голень) [предоставлено авторами] / Areas of skin necrosis on the 10th day (left shin) [provided by the authors]

териальная терапия (меропенем – 20 мг/кг в сутки внутривенно).

На следующий день состояние без отрицательной динамики, не лихорадило. Вечером того же дня мама ребенка обратилась к дежурному врачу с жалобами на появление синяка на ноге у ребенка и его беспокойное поведение. Объективно: на правой голени, в области коленного сустава – геморрагические элементы до 2,5 см в диаметре (рис. 2). Изначально, со слов матери, после обеда появился единичный синяк на левой голени диаметром около 1,5 см, окруженный зоной неяркой гиперемии. Ребенок осмотрен врачом. По данным биохимии крови установлено повышенное уровня СРБ до 154,4 мг/л (РИ – 0–5 мг/л), антистрептолизина-О – до 539 МЕ/мл (РИ < 200 МЕ/мл). Тест на прокальцитонин – отрицательный. В коагулограмме – гиперкоагуляция: протромбиновое время – 11,1 сек (РИ – 13–14,8); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 26 сек (РИ – 28,6–35,8), D-димер > 20,0 мкг/л (РИ – 0–0,44 мкг/л). Выполнен экспресс-тест на SARS-CoV-2 (Ag-ИМБИАН-ИХА), результат отрицательный.

Через 2 часа при осмотре выявлена отрицательная динамика в виде дальнейшего увеличения количества геморрагических элементов (до 5 штук) и их площади (до 10 см²). Ночью отмечена отрицательная динамика – геморрагический элемент в области левой голени стал разлитым, на всю переднюю поверхность

левой голени, и распространился на голеностопный сустав. Левая голень синюшно-багрового цвета, холодная на ощупь (рис. 3). Движения в коленных, голеностопных суставах ограничены из-за болевого синдрома, ребенок на ноги не встает. Появились геморрагические элементы на тыльной поверхности левой кисти.

Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, при этом данных за острую неврологическую патологию, острую аллергическую реакцию, патологию крови на момент осмотра не выявлено.

Учитывая молниеносный характер появления и распространения элемен-

**Таблица 1
Коагулограмма, исследование агрегации тромбоцитов от 11.08.2022 г. [таблица составлена авторами] / Coagulogram, platelet aggregation study dated 08/11/2022 [table compiled by the authors]**

Показатель	Результат	Референтные значения
Протромбин по Квику, %	51	70,0-120,0
Протромбиновое время, с	21,2	13,0-14,8
Международное нормализованное отношение	1,6	0,9-1,1
АЧТВ, с	41	28,6-35,8
Тромбиновое время, с	92,6	14,0-21,0
Фибриноген, г/л	0,6	1,62-4,01
D-димер, мкг/мл	> 20	0,09-0,53
AIII, %	127	101,0-131,0
PC, %	82	65,0-127,0
PS, %	10	63,0-120,0
Фактор Виллебранда, %	221	62,0-109,0
Фибрин-мономер, мкг/мл	61,69	1,65-5,08
Агрегация тромбоцитов		
Тромбин-активирующий пептид (тест)	31	73,0-97,0
АДФ (тест)	16	54,0-77,0
Арахидоновая кислота (тест)	31	81,0-89,0
Ристоцетин (тест)	39	61,0-108,0
Коллаген (тест)	25	73,0- 97,0

тов на коже, наличие у ребенка острого среднего отита с мастиоидальной реакцией, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значительного повышения уровня СРБ ($> 150 \text{ мг/л}$), проводилась дифференциальная диагностика с септическим процессом, менингитом и менингококциемией. Выполнена спинномозговая пункция — ликвор без патологии (цитоз — 3 клетки/ мм^3). Проведено дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей — данных за тромбоз вен нижних конечностей не получено, артерии без патологии.

В дальнейшем ребенок был про-консультирован гематологом, рекомендован перечень обследований: фибрин-мономер, АПт, РС, фактор Виллебранда, PS, агрегация тромбоцитов с аденоzinифосфорной кислотой (АДФ), коллагеном, ристоцетином. Антибактериальная терапия продолжена меропенемом 20 мг/кг, то есть 340 мг 3 раза в сутки внутривенно, введен преднизолон 9 мг в 18 часов, в 24 часа — 20 мг (суточная доза за 10.08.2022 — 1,7 мг/кг/сутки).

На следующие сутки лихорадки не отмечалось, однако сохранялось тяжелое состояние по основному заболеванию. В коагулограмме — выраженная гипофибриногенемия (фибриноген — 0,6 г/л), повышение уровня D-димера $> 20 \text{ мкг/л}$, фибрин-мономера, гипокоагуляция по внешнему и внутреннему пути свертывания. Установлен выраженный дефицит PS — 10% (РИ — 63-120%).



Рис. 5. Раневая поверхность в области левой голени, май 2023 г. [предоставлено авторами] / Wound surface in the left shin area, May 2023 [provided by the authors]

Выявлена гипоагрегация тромбоцитов со всеми индукторами (тромбин, АДФ, арахидоновая кислота). Данные коагулограммы и результатов агрегации тромбоцитов представлены в табл. 1.

Проведено обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — незначительная гепато- и спленомегалия. При эхокардиоскопии патологии не выявлено. Проведено дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей — сегментарный тромбоз единичного притока большой подкожной вены (БПВ) по медиальной поверхности в верхней трети голени справа. Остальные вены на момент осмотра проходимы, сжимаемы. Патологии артерий не выявлено.

С стороны левого уха, мягких тканей левой заушной области — положительная динамика.

С учетом данных динамики клинической картины и лабораторно-инструментального обследования проведена коррекция терапии: преднизолон — 36 мг/сутки (~2 мг/кг/сутки внутривенно струйно), свежезамороженная плазма 170 мл (10 мл/кг внутривенно капельно), криопреципитат — 1 доза на 5 кг массы тела (3 ЕД) внутривенно струйно, менадион (8 мг/сутки внутривенно капельно), этамзилат натрия — 12,5%, 0,5 мл (62,5 мг) $\times 4$ раза в сутки, эноксапарин натрия (100 МЕ) 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно (максимально — 17 мг/сут), меропенем — 20 мг/кг, то есть 340 мг 3 раза в сутки внутривенно струйно.



Рис. 6. Раневая поверхность подколенной области правой нижней конечности, май 2023 г. [предоставлено авторами] / Wound surface of the popliteal region of the right lower limb, May 2023 [provided by the authors]

На 3-и сутки пребывания в стационаре при дуплексном сканировании артерий и вен нижних конечностей выявлен окклюзивный тромбоз единичного притока БПВ правой голени, притока БПВ левой голени. Остальные вены на момент осмотра проходимы, сжимаемы. Патологии артерий не выявлено.

Доза свежезамороженной плазмы увеличена до 30 мг/кг/сутки (250 мл 2 раза в сутки) внутривенно капельно.

Status localis: множественные очаги геморрагического пропитывания, находящиеся на тыльной поверхности левой кисти, медиальной части правой подколенной ямки, медиальной и латеральной поверхностях левой голени с переходом на тыльную поверхность стопы, а также в нижней трети левой голени. Наблюдается отечность левой голени за счет разлитого очага. Пальпаторно — пульсация на конечностях сохранена.

УЗИ сосудов нижней и верхней полых вен — без отклонений. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: приток БПВ справа не визуализируется, кровоток не определяется.

Выставлен диагноз: D68.5. ФП. Приобретенный дефицит PS. Вторичная коагулопатия. Тромбоз вен нижних конечностей.

Проведена коррекция терапии: замена меропенема на цефтриаксон с сульбактамом — 60 мг/кг внутривенно каждые 12 часов (замена антибиотика произведена в связи с переводом в другую медицинскую организацию); пентоксифиллин — 100 мг внутривенно 1 раз в сутки, далтепарин натрия — 2500 МЕ подкожно 2 раза в сутки, менадион натрия бисульфит — 10 мг внутривенно 1 раз в сутки.

На фоне проводимого лечения распространение некроза на конечностях прекратилось, гиперемия и отек уменьшились на 10-е сутки от манифестации, на раневых поверхностях появился струп. Заживление — с положительной динамикой (рис. 4).

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после начала развития эпизода пурпуры с рекомендациями продолжить терапию низкомолекулярным гепарином до 6 месяцев под наблюдение гематолога по месту жительства. Заживление ран проходило удовлетворительно.

В мае 2023 г. пациенту проведено обследование в динамике. Данные расширенного исследования коагулограммы: протромбин по Квику — 90%, протромбиновое время — 14,5 с, международное нормализованное отноше-

ние – 1,05, АЧТВ – 35,1 с, тромбиновое время – 17,7 с, фибриноген – 3,58 г/л, D-димер – 0,49 мкг/мл, АПИ – 120%, РС – 92%, PS – 80%, фактор Виллебранда – 171%. Исследование агрегации тромбоцитов: тромбин-активирующий пептид-тест – 94U, АДФ-тест – 80U, тест с арахидоновой кислотой – 108U, ристоцетин-тест – 96U, коллаген-тест – 113U.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене V фактора (мутация Лейден) *R534Q G > A* (гетерозигота), а также полиморфизм в гене коагуляции – в гене фибриногена *FGB455 G > A* (гетерозигота). При дуплексном сканировании вен конечностей патологии не обнаружено. При объективном осмотре кожа обычной окраски, видны небольшие рубцы после заживления участков некроза, функция конечности сохранена (рис. 5–6). Самочувствие ребенка удовлетворительное. По результатам обследования родителей патологии в генах коагуляции и в коагулограмме не установлено.

Обсуждение

Дефицит белков противосвертывающей системы может осложниться тяжелым тромбогеморрагическим синдромом. Приобретенный дефицит PS, осложненный ФП и тромбозом вен, является редким состоянием. Лечение ФП заключается в максимально раннем начале и включает в себя следующий комплекс мероприятий: заместительная терапия (свежезамороженная плазма, криопреципитат и пр.); антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины); симптоматическая терапия; хирургическое лечение местных проявлений (некрэктомия); лабораторный контроль; при наследственном дефиците – пожизненная антикоагулянтная и заместительная терапия [11].

В описанном клиническом случае речь идет об идиопатической ФП, развившейся через неделю после начала ОРВИ. При этом инфекционный процесс, вероятно, стал триггером, запустившим образование перекрестно-реагирующих антител к PS, что в итоге привело к дефициту этого естественного антикоагулянта. В процессе обследования ребенка выявлены нарушения в генах коагуляции: гетерозиготная мутация в гене FV (Лейден) *R534Q G > A* и гетерозиготная мутация в гене F (фибриногена) *FGB455 G > A*. Выявленные изменения в генах способны приводить к повышенному риску

тромбофилии, даже при гетерозиготной форме, причем сочетание полиморфизмов многократно увеличивает риск развития тромбозов. Именно этот факт и послужил основным моментом для развития патогенетического круга у данного ребенка.

В мировой литературе описано всего чуть более 50 случаев ФП с дефицитом PS, во время и после герпесвирусных инфекций у детей (в частности, ветряной оспы и инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа) [12–15].

В литературе имеются данные о пяти случаях развития идиопатической ФП в Великобритании. В каждом случае заболевание дебютировало через 7–10 дней после начала провоцирующей инфекции, с быстро прогрессирующей пурпурой, приведшей к развитию обширных участков некроза кожи. Заболевание осложнялось нарушением перфузии конечностей или пальцев (у 2 пациентов), периферической гангреной, приведшей к ампутации выше колена (у одного пациента), и дисфункцией основных органов, вызванной тромбоэмбolicкими осложнениями, затрагивающими легкие (у 2 пациентов), сердце (у 1 пациента) или почки (у 1 пациента). Уровни PS практически не определялись на момент поступления и не изменялись в ответ на введение свежезамороженной плазмы, несмотря на коррекцию других прокоагуляントных и антикоагулянтных факторов. У всех пятерых детей были обнаружены аутоантитела классов IgM и IgG к PS, которые сохранялись в течение менее 3 месяцев после манифестации заболевания. Снижение концентрации антител к PS, (IgG) сопровождалось нормализацией уровня данного антикоагулянта [16].

В описанном нами случае определение антител классов IgM и IgG не проводилось, уровень PS у ребенка нормализовался через 1,5 месяца после манифестации ФП.

У нашего пациента при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене V фактора (мутация Лейдена) *R534Q G > A* (гетерозигота), а также полиморфизм в гене коагуляции – гене фибриногена *FGB455 G > A* (гетерозигота).

В представленном клиническом случае пусковым инфекционным агентом, вероятно, является стрептококк, так как имеются данные о повышении в анализе крови уровня антистрептолизина-О – 539 МЕ/мл (РИ < 200). В свою очередь наличие выявленной мутации Лейдена

является отягощающим фактором развития тромботических событий у данного ребенка. В свете представленного клинического случая следует подчеркнуть сложность, оперативность и преемственность оказания медицинской помощи ребенку. К сожалению, редкость развития этого жизнеугрожающего состояния и недостаток знаний о клинике ФП у большинства врачей затрудняют своевременную постановку диагноза и назначение адекватного лечения. Важно отметить, что своевременно установленный правильный диагноз и корректное вовремя назначенное лечение ФП, направленное на снижение активности тромбообразования на фоне проводимой заместительной терапии, позволили остановить прогрессирование тромбозов, ограничить зоны формирования некрозов и сохранить жизнь и здоровье пациента. На наш взгляд, крайне важной является возможность быстрого консультирования пациентов с подозрением на ФП специалистами в области патологии гемостаза.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Sim M. M. S., Wood J. P. Dysregulation of Protein S in COVID-19. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2022; Volume 35, Issue 3, 101376, ISSN 1521-6926. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101376>.
- Majumder R., Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. Curr Opin Hematol. 2021; 28 (5): 339-344. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000663. PMID: 34224431; PMCID: PMC8373800.
- Bauduer F. Protein S deficiency in patients from the French Basque Country with various thrombotic conditions: a rarer inherited trait in autochthonous individuals? Journal of thrombosis and thrombolysis. 2018; 2 (46): 244-245.
- Читанава Т. В. Ген PROS1: [Электронный ресурс] / ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/PROS1>. (Дата обращения: 31.07.2023). [Chitanava T. V. PROS1 gene: [Elektronnyy resurs] / GENOKARTA Geneticheskaya entsiklopediya. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/PROS1>. (Data obrashcheniya: 31.07.2023) (In Russ.)]
- Sim M. M. S., Wood J. P. Dysregulation of Protein S in COVID-19. Best Pract Res Clin Haematol. 2022; 35 (3): 101376. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101376. Epub 2022 Aug 23.

- PMID: 36494145; PMCID: PMC9395234.
6. *Ten Kate M. K., van der Meer J.* Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1222-1228. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x. Epub 2008 May 7. PMID: 18479427.
 7. *Colling M. E., Bendapudi P. K.* Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfus Med Rev*. 2018; 32: 69-76. DOI: 10.1016/j.tmrv.2017.10.001.
 8. *Perera T. B., Murphy-Lavoie H. M.* Purpura Fulminans. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
 9. *Harikrishna J., Mohan A.* Infectious purpura fulminans. *Indian J Med Res*. 2015; 141: 130-131. DOI: 10.4103/0971-5916.154523.
 10. *Irfan Kazi S. G., Siddiqui E., Habib I., et al.* Neonatal Purpura Fulminans, a rare genetic disorder due to protein C deficiency: A case report. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68: 463-465.
 11. *Колтунов И. Е., Кешишян Р. А., Петров М. А. и др.* Хирургическое лечение раневых дефектов при фульминантной пурпуре. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2017; 4 (2): 24-33. DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-24-33. [Koltunov I. E., Keshishyan R. A., Petrov M. A., et al. Surgical treatment of wound defects in fulminant purpura. Wounds and wound infections. Journal named after prof. B. M. Kostyuchenko. 2017; 4 (2): 24-33. DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-24-33. (In Russ.)]
 12. *Nguyen P., Reynaud J., Pouzol P., et al.* Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 646-649. DOI: 10.1007/BF02190684.
 13. *Theron A., Dautremay O., Boissier E., et al.* Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv*. 2022; 6: 495-502. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005126.
 14. *Samman K., Le C. K., Michon B.* An Atypical Case of Idiopathic Purpura Fulminans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022; 44: 479-481. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002497.
 15. *Mitchell C. A., Rowell J. A., Hau L., et al.* A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1638-1642. DOI: 10.1056/NEJM198712243172606.
 16. *Levin M., Eley B. S., Louis J., et al.* Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*. 1995; 127: 355-363. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70063-3.

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научного клинического центра

№ 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; obr@yandex.ru
Доброток Альбина Витальевна, сотрудник отдела научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; daleavirnitu@gmail.com
Андреева Ирина Вениаминовна, д.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; Irina.Andreeva@antibiotic.ru
Довгань Евгений Валерьевич, к.м.н., клинический фармаколог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27; главный внештатный клинический фармаколог г. Смоленска; dovganrus@mail.ru
Егорова Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, заведующая детским оториноларингологическим отделением Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27; ola-egorova@yandex.ru
Каргин Владимир Сергеевич, к.фарм.н., лаборант-исследователь Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научного клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; kvc12.kargin@yandex.ru

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; obr@yandex.ru
Albina V. Dobrotok, employee of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; dobrotokav@gmail.com
Irina V. Andreeva, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; Irina.Andreeva@antibiotic.ru
Evgeniy V. Dovgan, Cand. of Sci. (Med.), clinical pharmacologist of the Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia; Chief freelance clinical pharmacologist of Smolensk; dovganrus@mail.ru
Olga A. Egorova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology; Head of the Children's Otorhinolaryngology Department at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia; ola-egorova@yandex.ru
Vladimir S. Kargin, Cand. of Sci. (Pharm.), laboratory researcher of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; kvc12.kargin@yandex.ru

Поступила/Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования/ Revised 31.10.2023

Принята в печать/Accepted 02.11.2023