

Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным комбинированным иммунодефицитным состоянием

Т. А. Крючкова¹

Е. В. Матвиенко²

Е. Д. Фалалеева³

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия,
haraba.tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6903-2524>

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия,
tabletka-2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>

³ Детская областная клиническая больница, Белгород, Россия, *falaleeva1967@inbox.ru*

Резюме

Введение. Одной из ведущих причин детской инвалидизации и смертности на современном этапе является наследственная и врожденная патология. Именно проблема ранней диагностики этих заболеваний у детей по-прежнему имеет большую научную и практическую значимость. Подходы к диагностике наследственных и врожденных заболеваний постоянно совершенствуются, расширяются области медицинской практики их применения. Это возможно благодаря широкому внедрению молекулярной генетики – большой и разнообразной группе молекулярно-генетических методов, предназначенных для выявления полиморфизмов в структуре гена. Значимость данного диагностического спектра для медицины в целом, в том числе и педиатрической практики, очевидна: это раннее выявление болезни и начало терапии, основанной на принципах доказательной медицины, применение препаратов, которые считаются безопасными и эффективными, на основании молекулярной диагностики; мониторинг лечения и определение прогноза.

Результаты. В статье представлен клинический случай течения наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным иммунодефицитным состоянием. Ребенок от пятой патологически протекавшей беременности, третьих оперативных родов. Тромбоцитопения у пациента с рождения. С двух месяцев жизни до одного года отмечаются частые острые респираторные инфекции (до двух раз в месяц), с одного года — один-два раза в месяц рецидивирующие носовые кровотечения. Впервые диагноз наследственной тромбоцитопении был заподозрен в Детской областной клинической больнице Белгорода. Пациент был направлен для дальнейшего обследования с целью верификации диагноза в конце 2021 г. в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. По результатам молекулярно-генетического обследования определены мутации в генах *ETV6* (участвует в гематопоэзе путем воздействия на пролиферацию и дифференцировку клеток) и *PTEN* (супрессор опухолевого роста) в гетерозиготном состоянии. Неоднократно находился на госпитализации в Детской областной клинической больнице по месту жительства с основным клиническим диагнозом: «Первичный иммунодефицит комбинированный. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией гена *ETV6*». До настоящего времени проявления геморрагического синдрома и тромбоцитопении у ребенка сохраняются. Описанный случай представляет интерес в связи с редкостью данной патологии, трудностями, связанными с ее диагностикой, и подчеркивает необходимость взаимодействия команды специалистов для достижения наиболее благоприятного прогноза для пациентов с наследственными заболеваниями.

Ключевые слова: клинический случай, ребенок, первичный комбинированный иммунодефицит, наследственная тромбоцитопения.

Для цитирования: Крючкова Т. А., Матвиенко Е. В., Фалалеева Е. Д. Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным комбинированным иммунодефицитным состоянием. Лечящий Врач. 2024; 4 (27): 40-46. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.006>

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

Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6 year old child with primary combined immunodeficiency condition

Tatyana A. Kryuchkova¹

Elena V. Matvienko²

Elena D. Falaleeva³

¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, haraba.tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6903-2524>

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, tabletka-2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>

³ Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, falaleeva1967@inbox.ru

Abstract

Background. One of the leading causes of childhood disability and mortality at the present stage is hereditary and congenital pathology. It is the problem of early diagnosis of these diseases in children that still has great scientific and practical significance. Approaches to the diagnosis of hereditary and congenital diseases are constantly being improved, and the areas of medical practice of their application are expanding. This is possible thanks to the widespread introduction of molecular genetics – a large and diverse group of molecular genetic methods designed to identify polymorphisms in gene structure. The significance of this diagnostic spectrum for medicine in general, including pediatric practice, is obvious: early detection of the disease and initiation of therapy based on the principles of evidence-based medicine, the use of drugs that are considered safe and effective based on molecular diagnostics; monitoring treatment and determining prognosis.

Results. The article presents a clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6-year-old child with a primary immunodeficiency state. A child from the fifth pathological pregnancy, third surgical birth. The patient has had thrombocytopenia since birth. From two months of life to one year, frequent acute respiratory infections are observed (up to two times a month), from one year of age, recurrent nosebleeds are observed once or twice a month. For the first time, the diagnosis of hereditary thrombocytopenia was suspected at the Children's Regional Clinical Hospital in Belgorod. The patient was sent for further examination, in order to verify the diagnosis, at the end of 2021 to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Based on the results of a molecular genetic examination, mutations in the *ETV6* genes (participated in hematopoiesis by affecting cell proliferation and differentiation) and *PTEN* (tumor growth suppressor) in the heterozygous state were identified. He was repeatedly hospitalized in the children's regional clinical hospital at his place of residence with the main clinical diagnosis: Primary combined immunodeficiency. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation of the *ETV6* gene. To this day, the manifestations of hemorrhagic syndrome and thrombocytopenia in the child persist. The described case is of interest due to the rarity of this pathology, the difficulties associated with its diagnosis, and emphasizes the need for interaction between a team of specialists to achieve the most favorable prognosis for patients suffering from hereditary diseases.

Keywords: clinical case, child, primary combined immunodeficiency, hereditary thrombocytopenia.

For citation: Kryuchkova T. A., Matvienko E. V., Falaleeva E. D. Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6 year old child with primary combined immunodeficiency condition. Lechaschi Vrach. 2024; 4 (27): 40-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.006>

Conflict of interests. Not declared.

Наследственная и врожденная патология – одна из ведущих причин детской инвалидности и смертности в настоящее время [1]. Это обусловлено ее высоким удельным весом в структуре детской заболеваемости и смертности. Поэтому проблема ранней диагностики таких заболеваний у детей по-прежнему имеет большое научное и практическое значение. Среди таких болезней особое место занимает патология гемостаза и иммунной системы, сопровождающаяся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям [2]. Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом при различных патологических состояниях гематологической и негематологической природы, требующих проведения подробного дифференцированного диагноза [3, 5]. Тромбоциты

играют ведущую роль в коагуляционном гемостазе. Определение истинных причин тромбоцитопений имеет важное значение, поскольку тактика ведения больных может существенно различаться [4, 5].

Наследственные тромбоцитопении – это редкие нарушения свертываемости крови, которые вызывают дефицит тромбоцитов в раннем детстве. Точных данных об их распространенности в мировой литературе нет [5, 6]. В России частота встречаемости данной патологии оценивалась как 1 на 300-400 тыс. новорожденных [4, 7, 8].

Наследственные тромбоцитопении можно классифицировать по различным признакам: типу наследования, характерному молекулярному дефекту, механизму развития, размеру тромбоцитов, наличию клинических проявлений и лабораторных показателей [9]. Спектр клинических проявлений довольно

широк – от бессимптомных эпизодов тромбоцитопении до угрожающей жизни полиорганной недостаточности с различной степенью выраженности геморрагического синдрома (от легкого образования экхимозов, кровотечений после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, до спонтанных кровотечений) [5, 10, 11]. Степень тяжести геморрагического синдрома чаще всего коррелирует со степенью выраженности тромбоцитопении.

Диагностика наследственных тромбоцитопений обычно затруднена, так как происходит не только снижение уровня тромбоцитов, но и их врожденная дисфункция в результате мутаций генов, участвующих в дифференцировке мегакариоцитов, образовании и выходе тромбоцитов в кровоток [5, 12].

Идентификация основного гена, виновного в возникновении этого забо-

левания, является непростой задачей, учитывая многообразие клинических проявлений и прогноз, при котором некоторые дефекты могут привести к гематологическим злокачественным новообразованиям (ЗНО). Одна из нозологических групп наследственных тромбоцитопений – это *ETV6*-ассоциированная тромбоцитопения, характеризующаяся повышенным риском развития миелоидных новообразований. При тромбоцитопении, обусловленной мутацией *ETV6*, наблюдается нарушение созревания мегакариоцитов и дефект образования протромбоцитов *in vitro*. *ETV6* действует как супрессор транскрипции, ингибируя активность ряда факторов, важных для развития мегакариоцитов.

Вследствие гиподиагностики распространность этой группы наследственных тромбоцитопений не велика, т. к. в литературе описаны лишь единичные случаи заболевания. Предполагается, что мутации *ETV6* встречаются относительно редко – не более чем в 5% случаев [13, 14].

Диагностика наследственных тромбоцитопений остается до сих пор затруднительной, поскольку эти заболевания встречаются относительно редко и практические врачи недостаточно хорошо осведомлены о данной патологии [7]. Окончательный диагноз может быть подтвержден только идентификацией мутации, что требует проведения дополнительных исследований в специализированных учреждениях и лабораториях, поэтому в их отсутствие пациентам с наследственной тромбоцитопенией без других патологических симптомов устанавливается диагноз «иммунная тромбоцитопения» как наиболее распространенная нозология в структуре тромбоцитопений. Своевременная диагностика этого редкого заболевания очень важна для выбора правильной тактики ведения пациента. Улучшение генетического тестирования облегчит постановку точного диагноза и позволит избежать неверного лечения [3, 15].

Нередко тромбоцитопения имеет место и при нарушении функционирования иммунной системы у детей – иммунодефиците, или иммунологической недостаточности [2, 16, 17]. Различают первичные и вторичные иммунодефициты.

Многие нозологические синдромы первичных иммунодефицитов (ПИД) включают в свой симптомокомплекс различные микроаномалии и врож-

денные пороки развития различных органов [18]. Как правило, это не сопутствующая патология, а следствие одних и тех же генетических дефектов. Поэтому пациентам с различными пороками развития необходимо иммунологическое консультирование для исключения клинических признаков иммунодефицита [19]. Полиморфизм клинических проявлений и наличие общих признаков при различных заболеваниях часто затрудняют диагностику ПИД и приводят к врачебным ошибкам не только в отношении диагноза, но и лечения, которое порой оказывается малоэффективным.

Пациенты с периодически повторяющимися инфекциями чаще 1-2 раз в год, аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, атопией и лимфопролиферативными расстройствами должны вызывать настороженность у врачей в плане ПИД и находиться под их постоянным контролем [20]. Несмотря на относительную редкость ПИД, необходимо помнить об этой группе заболеваний в случаях тяжелых и рецидивирующих инфекций, поскольку ранняя диагностика предупреждает развитие необратимых последствий и позволяет своевременно начать проведение адекватной терапии. Только своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволят поддерживать качество жизни больных детей и обеспечивать более высокую выживаемость пациентов, а также получать и экономическую выгоду в перспективе [19].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение онкогематологии детской областной клинической больницы (ДОКБ) Белгорода в начале марта текущего года поступил ребенок З. в возрасте 6 лет 10 мес с жалобами на частые обильные носовые кровотечения, геморрагическую сыпь на коже нижних конечностей, частые респираторные заболевания, изменения в общем анализе крови по типу тромбоцитопени.

Из анамнеза заболевания известно, что у ребенка с первых дней жизни наблюдалась тромбоцитопения (82-90 тыс./мкл), проявления геморрагического синдрома на коже лица и туловища в виде необильной петехиальной сыпи и экхимозов. Наблюдался в отделении патологии новорожденных детей ДОКБ Белгорода с диагнозом «изоиммунная (аллоиммунная) тромбоцитопения». Была проведена гемостатическая, иммунотропная терапия внутривен-

ными иммуноглобулинами (ВВИГ: Октагам – 0,4 г/кг). На фоне проведенного лечения уровень тромбоцитов в гемограмме увеличился до 297 тыс./мкл. После выписки из отделения амбулаторно по месту жительства получал этамзилат (10-15 мг/кг/сут), фолиевую кислоту внутрь в возрастных дозах. Наблюдался у кардиолога по поводу врожденного порока сердца – дефекта межпредсердной перегородки.

С 2 мес жизни у ребенка отмечают частые острые респираторные инфекции (ОРВИ) – до 2 раз в месяц. В 1 год перенес острый бронхит. ОРВИ после 1 года переносил 1 раз в месяц с применением антибактериальной терапии до 5-6 раз в год. В 2 года находился на стационарном лечении в педиатрическом отделении по месту жительства с диагнозом «острая внебольничная пневмония».

С 1 года жизни у ребенка отмечаются частые носовые кровотечения, появление спонтанных экхимозов разного размера (от 1 до 3-3,5 см) на коже нижних конечностей без травматизации мягких тканей. С 1,5 года жизни носовые кровотечения участились (1-2 раза в неделю), в связи с чем был направлен на консультацию к гематологу ДОКБ. Уровень тромбоцитов в общем анализе крови составлял 77 тыс./мкл. Однако в связи с катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей на фоне очередной ОРВИ в то время ребенок не был госпитализирован. Даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению в амбулаторных условиях по месту жительства.

Пациент впервые был госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ Белгорода в возрасте 2 лет 8 мес в январе 2019 г. с диагнозом «иммунная тромбоцитопения». При поступлении в ходе обследования в клиническом анализе крови отмечалась выраженная тромбоцитопения – 39 тыс./мкл, со стороны других ростков крови изменения не выявлены.

Исследования агрегации тромбоцитов проводили с помощью образцов с содержанием тромбоцитов менее 100 тыс./мкл. Скрининговые коагулологические тесты – в пределах референтных значений.

Миелограмма от 19.01.2019 г.: бластные клетки – 0,25%, пунктат костного мозга представлен всеми ростками кроветворения, мегакариоцитарный росток расширен, отшнуровка тромбоцитов слабо выражена.

Проводилась иммунотропная терапия ВВИГ (Октагам – 0,4 г/кг массы тела), этамзилат (10–15 мг/кг/сут). На фоне лечения уровень тромбоцитов увеличился до 55 тыс./мкл. Однако, учитывая частые носовые кровотечения (1–2 раза в день) и выраженную тромбоцитопению, была проведена пульс-терапия дексаметазоном из расчета 20 мг/м² в течение 4 суток, после окончания которой уровень тромбоцитов в общем анализе крови увеличился до 150 тыс./мкл. В течение последующего времени тромбоцитопения в гемограмме сохранялась в пределах от 70 тыс. до 90 тыс./мкл, а также отмечались рецидивирующие носовые кровотечения.

Впервые был проконсультирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» (Москва) в начале октября 2019 г. в возрасте 2 лет 11 мес, когда было высказано предположение о наследственной тромбоцитопении и рекомендовано наблюдение у гематолога по месту жительства. В течение всего 2019 г. уровень тромбоцитов сохранялся в диапазоне 70–90 тыс./мкл. В конце октября 2019 г. повторно госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ с уровнем тромбоцитов 49 тыс./мкл. Была проведена иммунотропная терапия ВВИГ, пульс-терапия глюкокортикоидами (ГКС) без выраженного эффекта, поскольку в контрольной гемограмме уровень тромбоцитов повысился только до 62 тыс./мкл.

В течение 2020 г. уровень тромбоцитов в общем анализе крови определялся в пределах от 33 тыс. до 74 тыс./мкл. Носовые кровотечения сохранялись в течение года с частотой 1–2 раза в неделю.

В марте 2021 г. ребенок был повторно госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ Белгорода. Количество тромбоцитов в гемограмме при поступлении в стационар – 59 тыс./мкл. Проведена иммунотропная терапия ВВИГ (Октагам в/в капельно № 5), пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней внутривенно капельно). Терапия не принесла ожидаемого эффекта, т. к. количество тромбоцитов в гемограмме при выписке из стационара – 50 тыс./мкл.

В ноябре 2021 г. в возрасте 5,5 года ребенок был госпитализирован в отделение гнойной хирургии ДОКБ по поводу абсцедирующего лимфаденита подбородочной области. При поступлении уровень тромбоцитов

составил 47 тыс./мкл. Было проведено оперативное лечение: иссечение срединного свища шеи. При динамическом наблюдении пациента на протяжении всего периода на фоне лечения количество тромбоцитов оставалось низким. При повторной консультации гематолога в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» в конце 2021 г. выставлен диагноз «врожденная нормоцитарная тромбоцитопения». По результатам молекулярно-генетического обследования определена мутация в гене *ETV6* в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *ETV6* описаны у пациентов, предрасположенных к лейкозу. Также в результате обследования была определена мутация в гене *PTEN* в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *PTEN* описаны у пациентов с синдромом Коудена и гамартомными опухолями.

В июне 2022 г. проконсультирован аллергологом-иммунологом в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева». Заключение: ребенок с тромбоцитопенией, с частыми инфекционными эпизодами, обнаружен патогенный вариант в генах *ETV6* и *PTEN*. LOV-мутации в гене *PTEN* описаны у пациентов с гуморальным ПИД.

По результатам проведенного иммунологического обследования в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» отмечается незначимое снижение уровня TREC (T-рецепторное эксцизионное кольцо: 385 при норме 470–4100 на 10⁵ лейкоцитов) и незначительное снижение IgG до 5,92 г/л, иммунофенотипирование лимфоцитов – без значимых отклонений. Учитывая стабильный инфекционный статус, заместительная терапия не показана. Для дообследования и подбора тактики ведения пациента рекомендована госпитализация в стационар кратковременного лечения (СКЛ) НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, где он пребывал в течение 12 дней (с 23.08.2022 г. по 03.09.2022 г.) с клиническим диагнозом: «Основной – комбинированный ПИД, наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией гена *ETV6*; сопутствующий – задержка психоречевого развития, атрофический ринит, рецидивирующие носовые кровотечения, малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно), аневризма перимемброзной части межжелудочковой перегородки без дефекта), незначительное расширение корня аорты и легочного ствола, сердечная недостаточность 0–1 стадии».

В отделение пациент поступил в стабильном соматическом статусе. В гемограмме: тромбоцитопения до 58 тыс./мкл. Остальные показатели в пределах нормы. Прямая проба Кумбса – отрицательная. Биохимические показатели крови, показатели коагулограммы в пределах нормы. При иммунологическом исследовании: общее число Т- и В-лимфоцитов не снижено, отмечается умеренное снижение переключенных В-клеток памяти до 0,019 × 10/мл (4,6%). Уровень сывороточных иммуноглобулинов без значимых отклонений: IgG – 6,79 г/л, IgM – 0,973 г/л, IgA – 1,1 г/л. С целью оценки специфического антителообразования взят анализ на определение постvakцинальных антител. IgG к вирусу кори и краснухи, к токсину коклюша, к дифтерийному анатоксину отсутствуют. IgG к столбнячному анатоксину – положительный. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) – отрицательная.

После проведения костномозговой пункции при описании миелограммы данных за неопластический процесс не получено. При вирусологическом исследовании: ПЦР на парвовирус В-19, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВЭБ – не обнаружено. При цитогенетическом исследовании костного мозга: при стандартном кардиотипировании обнаружен нормальный кардиотип.

Учитывая рецидивирующие носовые кровотечения и отягощенный инфекционный анамнез (шейный лимфаденит и оперированный свищевой ход), проведена мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа и мягких тканей шеи. Заключение: патология придаточных пазух носа не обнаружена, достоверно свищевые ходы не выявлены, шейной лимфаденопатии нет.

Консультация онколога, учитывая наличие мутации в гене *PTEN*: у ребенка имеет место синдром *PTEN*-гамартомных ассоциированных опухолей (*PTEN* Hamartoma Tumor Syndrom). У таких больных в разные возрастные периоды могут развиваться различные опухолевые заболевания, как доброкачественные, так и злокачественные. В связи с этим необходимо регулярное динамическое наблюдение.

Также ребенок был проконсультирован гематологом и кардиологом с соответствующими рекомендациями. Учитывая отягощенный инфек-

ционный анамнез, умеренное снижение переключенных В-клеток памяти, окончательно исключить диагноз ПИД нельзя. Ввиду удовлетворительного уровня сывороточных иммуноглобулинов в заместительной регулярной терапии иммуноглобулинами на текущий момент не нуждается. Вне инфекционных эпизодов ОРВИ показано продолжение вакцинации ребенка по национальному календарю с последующим исследованием постvakцинальных антител через 1 мес после введения вакцины. По результатам исследования необходимо решать вопрос о назначении заместительной терапии иммуноглобулином. Учитывая ассоциированную с мутацией в гене *ETV6* предрасположенность к ЗНО крови, в случае значимого снижения уровня тромбоцитов в гемограмме (ниже 30 тыс./мкл) ребенку рекомендовано проведение костномозговой пункции в краткие сроки с морфологическим и цитогенетическим исследованием костного мозга.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от пятой беременности, третьих срочных родов путем кесарева сечения. Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии ее первой половины, гестоза второй половины, анемии, нефропатии, острой пневмонии, обострения хронической обструктивной болезни легких. Вес при рождении – 3570 г, рост – 53 см. Закричал сразу, был приложен к груди через 30 минут. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. После рождения у ребенка возникли проявления геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи на коже лица и туловища, мышечная гипотония, термолабильность. Уровень тромбоцитов в гемограмме – 128-88 тыс./мкл. Из роддома был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «изоиммунная тромбоцитопения».

Ребенок был привит БЦЖ в роддоме, далее до 2,5 года – вакцинация по национальному календарю без видимых побочных эффектов. С 2,5 лет не прививался из-за медицинского отвода.

Наследственный анамнез: у матери пациента, с ее слов, была выявлена тромбоцитопения в возрасте 36 лет – до 80 тыс./мкл и проведено молекулярно-генетическое исследование, патологии не обнаружено. Клинически отмечались редкие необычные носовые кровотечения, купирующиеся самостоятельно, единичные экхимозы в области нижних конечностей. Во время родов кровотечений не отмечалось.



Рис. 1. Больной З. НТП. Петехиальная сыпь на коже лица и туловища [предоставлено авторами] / Patient Z. ITP. Petechial rash on the skin of the face and trunk [provided by the authors]

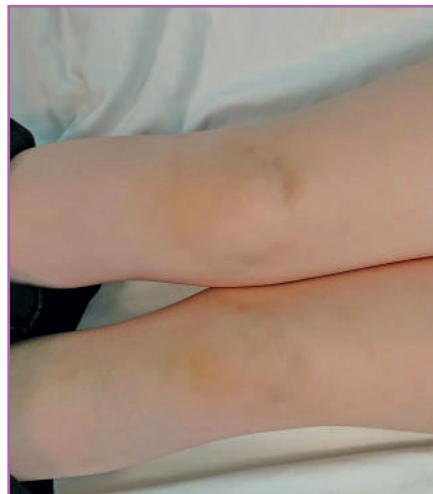


Рис. 2. Больной З. НТП. Множественные экхимозы на разных этапах развития на коже нижних конечностей [предоставлено авторами] / Patient Z. ITP. Multiple ecchymosis at different stages of development on skin of the lower extremities [provided by the authors]

У отца ребенка в детстве до 7-летнего возраста были частые необычные носовые кровотечения, которые останавливались самостоятельно. Две сестры 15 и 10 лет, со слов матери больного ребенка, здоровы.

Аллергоанамнез: проявления пищевой аллергии в виде зудящей мелкоточечной сыпи на малину и клубнику.

При поступлении в онкогематологическое отделение ДОКБ Белгорода общее состояние пациента было средней степени тяжести за счет геморрагического синдрома. Самочувствие хорошее. Сознание ясное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Вес – 23 кг, рост – 130 см. Кожные покровы бледные, влажные. Отмечаются петехиальная сыпь и множественные экхимозы на разных этапах развития на коже лица, туловища (рис. 1) и конечностей (рис. 2).

Выражен периорбитальный цианоз. Слизистые полости рта влажные, бледно-розовые, чистые. Подкожножировой слой развит умеренно, равномерно. Отеков нет. Тургор тканей сохранен. Определяются подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы от 4 до 6 мм в диаметре, единичные, без-

болезненные, неспаянные с окружающими тканями, плотноэластической консистенции, подвижные. При внешнем осмотре определяется гипертрофия глаз, высокое «готическое» нёбо и добавочные дольки нёбных миндалин. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, эластичная, не увеличена.

Со стороны костно-мышечной системы – без патологических особенностей. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка обычной цилиндрической формы. Обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений – 20 в 1 минуту. Перкуторно – над легкими с обеих сторон определяется ясный легочный звук. При аусcultации легких выслушивается везикулярное дыхание с обеих сторон, хрипов нет.

Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца при перкуссии соответствуют возрастной норме. При аускультации тоны сердца приглушенны, ритмичные. На верхушке сердца и в точке Боткина выслушивается короткий мягкий систолический шум, за пределы сердца не проводится. Частота сердечных сокращений – 84-86 ударов в 1 минуту, артериальное давление – 107/62 мм рт. ст. на обеих руках.

Таблица. Показатели лабораторных исследований крови пациента в онкогематологическом отделении [таблица составлена авторами] / Indicators of laboratory tests of the patient's blood in the oncohematological department [table compiled by the authors]

Исследование	03.03.2023 г.	07.03.2023 г.	Референсные значения
Клинический анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,7	4,4	$3,7-4,9 \times 10^{12}/\text{л}$
Нб, $\text{г}/\text{л}$	125	136	110-140
Лейкоциты, $\times \text{тыс.}/\text{мкл}$	5,9	9,8	До $10 \times 10^9/\text{л}$
Базофилы, %	0	0	0-1
Палочкоядерные, %	2	3	До 5
Эозинофилы, %	0	3	До 4
Сегментоядерные, %	62	22	50-65
Лимфоциты, %	28	64	25-30
Моноциты, %	8	8	3-11
Тромбоциты, $\times \text{тыс.}/\text{мкл}$	54	93	150-400
Скорость оседания эритроцитов, $\text{мм}/\text{ч}$	10	5	< 10
Биохимический анализ крови			
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	16		5-45
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	8		10-60
Общий белок, $\text{г}/\text{л}$	68		62-82
Креатинин, $\text{мкмоль}/\text{л}$	51		27-62
C-реактивный белок, $\text{мг}/\text{л}$	0,56		< 5
Коагулограмма			
Активированное частичное тромбоопластиновое время, сек	25		32-42
Протромбиновый индекс, %	78		80-100
Международное нормализованное отношение	1,1		0,9-1,1

Живот активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный при пальпации. Язык влажный, чистый. Печень – по краю правой реберной дуги. Селезенка не выступает из-под края левой реберной дуги. почки в положении лежа не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Половые органы сформированы по мужскому типу. Мочеиспускание – без патологических особенностей. Дизурии нет. Моча светло-желтая, прозрачная. Стул – 1 раз в день, оформлен, без патологических примесей.

Со стороны неврологического статуса: сознание ясное. Лицо симметрично, язык – по средней линии. Глазные щели симметричные. Нистагма нет. Реакция зрачков на свет живая, зрачки симметричные. Слух нормальный, глотание не нарушено.

Менингеальные симптомы отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Координационные пробы выполняет. Парезов и параличей нет. У ребенка отмечается задержка речевого развития.

Показатели лабораторных исследований крови пациента в онкогематологическом отделении представлены в таблице.

В отделении было проведено лечение: этамзилат внутривенно (10 мг/кг с 04.03.2023 г. по 09.03.2023 г.); транексамовая кислота внутривенно (25 мг/кг 3 раза в сутки с 03.03.2023 г. по 05.03.2023 г.); дексаметазон внутримышечно (10 мг с 04.03.2023 г. по 07.03.2023 г.). На фоне лечения отмечалась положительная динамика: геморрагическая сыпь значительно уменьшилась на коже нижних конечностей и практически исчезла на лице. Содержание тромбоцитов в контрольной гемограмме после лечения увеличилось до 93 тыс./мкл. Выписан под наблюдение участкового педиатра, гематолога и кардиолога по месту жительства с рекомендациями: медотвод от профпрививок на 3 мес, дицинон – по половине таблетки дважды в день (14 дней), Метилурациловая мазь (диоксометилтетрагидропирамидин) в нос (14 дней), контроль общего анализа крови – 1 раз в мес, повторный осмотр гематологом через 1 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай показывает, что негативные факторы, которые воздействовали на плод во время гестации, и отягощенный наследственный анамнез со стороны родителей ребенка, возможно,

способствовали формированию у него такого наследственного заболевания крови, как наследственная тромбоцитопения на фоне ПИД и врожденных пороков развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный клинический случай представлен нами с целью ознакомления врачей первичного звена с этими нозологическими формами, так как только своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволят поддерживать качество жизни больного ребенка и предупредить развитие серьезных осложнений. А медико-генетическое консультирование и методы пренатальной диагностики помогут планировать беременность и предотвратить рождение последующих детей с тяжелыми наследственными и врожденными заболеваниями.

Дальнейший прогноз у данного пациента будет зависеть от степени дефицита тромбоцитов в динамике, а также от наличия других системных или острых патологий. Специфической профилактики тромбоцитопений не существует. Родителям рекомендовано придерживаться здорового образа жизни на этапах планирования беременности и вынашивания плода, отказаться от вредных привычек, тщательно контролировать развитие ребенка. **ЛВ**

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

- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Альбицкий В. Ю. и др. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; (1): 35-41.
Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Al'bickij V. Yu. i dr. Regularities and trends in infant and child mortality in the Russian Federation. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. 2015; (1): 35-41. (In Russ.)
- Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Болков М. А. и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Российская академия наук, 2018. 176 с.
Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Bolkov M. A. i dr. Primary immune deficiencies in early life Moscow: Rossiijskaya akademija nauk, 2018. 176 s. (In Russ.)
- Swain F., Bird R. How I approach new onset thrombocytopenia. Platelets. 2020; 31 (3): 285-290.
DOI: 10.1080/09537104.2019.1637835.

4. Smock K. J., Perkins S. L. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014; 36 (3): 269-278. DOI: 10.1111/ijlh.12214.
5. Федорова Д. В. Диагностика наследственной патологии тромбоцитов у детей и подростков с геморрагическим синдромом: автореф. ... дис. к.м.н. М., 2020. 29 с.
- Fedorova D. V. Diagnosis of hereditary pathology of platelets in children and adolescents with hemorrhagic syndrome: abstract ... dissertation of Candidate of medical sciences. M., 2020. 29 s. (In Russ.)
6. Lassandro G., Carrier F., Noviello D., et al. Successful Eltrombopag Therapy in a Child with MYH9-Related Inherited Thrombocytopenia. *Children (Basel).* 2022; 9 (12): 1839. DOI: 10.3390/children9121839.
7. Гобадзе Д. А., Жарков П. А., Федорова Д. В., Плясунова С. А. Редкие причины изолированной тромбоцитопении у детей на примере трех клинических наблюдений. *Педиатрия.* 2018; 97 (4): 145-151.
- Gobadze D. A., Zharkov P. A., Fedorova D. V., Plyasunov S. A. Rare causes of isolated thrombocytopenia in children on the example of three clinical cases. *Pediatriya.* 2018; 97 (4): 145-151. (In Russ.)
8. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Папаян К. А. и др. MYH9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (Обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология.* 2018; 22 (3): 88-94. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94.
- Grigorjeva O. P., Savenkova N. D., Papayan K. A. MYH9-associated Epstein syndrome: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (Literature review and clinical observation). *Nefrologiya.* 2018; 22 (3): 88-94. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94. (In Russ.)
9. Nurden A. T., Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (1): 2-9.
10. Funakoshi Y., Okada M., Matsumoto M., Kokame K., Moriuchi H. Siblings with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki.* 2017; 58 (8): 933-937. Japanese. DOI: 10.11406/rinketsu.58.933.
11. Сунцова Е. В., Калинина М. П., Аксёнова М. Е. и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 40-48. DOI: https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48.
- Suntsova E. V., Kalinina M. P., Aksenova M. E., et al. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH9 gene. *Voprosy hematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2017; 16 (1): 40-48. DOI: https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48. (In Russ.)
12. Nurden A. T., Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica.* 2020; 105 (8): 2004-2019.
13. Gibson C. J., Steensma D. P. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(19): 4633-4642. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3044.
14. Bastida J. M., Gonzalez-Porrás J. R., Rivera J., Lozano M. L. Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in Inherited Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4330.
15. Zhang L., Yu J., Xian Y., Wen X., et al. Application of high-throughput sequencing for hereditary thrombocytopenia in southwestern China. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35 (8): e23896. DOI: 10.1002/jcla.23896.
16. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14 (S2): 61.
17. Дерябина С. С., Черемохин Д. А., Тузанкина И. А. и др. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей в раннем возрасте. *Российский иммунологический журнал.* 2020; 23 (4): 505-514. DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA.
- Deryabina S. S., Cheremokhin D. A., Tuzankina I. A. A retrospective analysis of cases of primary immunodeficiencies in children at an early age. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal.* 2020; 23 (4): 505-514. DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA. (In Russ.)
18. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. М., 2022. 46 с.
- Clinical Guidelines. Primary immunodeficiencies with predominant insufficiency of antibody synthesis. M., 2022. 46 s. (In Russ.)
19. Veramendi-Espinoza L. E., Zafra-Tanaka J. H., Toribio-Dionicio C., Huamán M. R., Pérez G., Córdova-Calderón W. Awareness of primary immunodeficiency diseases at a national pediatric reference center in Peru. *Einstein (Sao Paulo).* 2021; 19: eAO6289. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021AO6289.
20. Шамраева В. В., Фурсова Н. В. Клинический случай: первичный иммунодефицит – гипер-IgE-синдром (синдром Джоба) у шестилетнего ребенка как результат спонтанной мутации в гене STAT3. Амурский медицинский журнал. 2022; (1): 79-82. DOI: 10.24412/2311-5068_2022_1_79.
- Shamraeva V. V., Fursova N. V. Clinical case: primary immunodeficiency – hyper-IgE syndrome (Job's syndrome) in a six-year-old child as a result of a spontaneous mutation in the STAT3 gene. *Amurskii medicinskii zhurnal.*
- 2022; (1): 79-82. DOI: 10.24412/2311-5068_2022_1_79 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Крючкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; haraba.tanya@mail.ru

Матвиенко Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; tabletka-2013@mail.ru

Фалалеева Елена Дмитриевна, гематолог онкогематологического отделения, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308004, Белгород, ул. Губкина, 44; falaleeva1967@inbox.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Kryuchkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Children's Surgical Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; haraba.tanya@mail.ru

Elena V. Matvienko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Children's Surgical Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; tabletka-2013@mail.ru

Elena D. Falaleeva, hematologist of the oncohematological department, Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkina str., Belgorod, 308004, Russia; falaleeva1967@inbox.ru

Поступила/Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 22.02.2024

Принята в печать/Accepted 28.02.2024