

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. М., 2015.
2. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Гистиоцитоз Х. Практическая Медицина. 2014; 8 (84): 7–10.
3. Letterer E. Aleukämische Retikulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialen Apparates). Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. 1924; 30: 377–394.
4. Siwe SA. Die Reticuloendotheliose – ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien, 1933.
5. Abt AF, Denenholz EJ. Letterer-Siwe's Disease: Splenohepatomegaly Associated with Wide-spread Hyperplasia of Nonlipoid-Storing Macrophages; Discussion of the So-Called Reticulo-Endothelioses. Am. J. Dis. Child. 1936; 51 (3): 499–522.
6. Одинец Ю.В., Поддубная И.Н., Макеева Н.И. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей. Здоровье Ребенка. 2016; 4 (72): 89–91.
7. Хезер П.Г. Детская дерматология: Пер. с нем. А.А. Кубанова, А.Н. Львов, ред. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.
8. Arico M, Nichols K, Whitlock JA, Arcenci R, Haupt R, Mittler U, Kunhe T, Lombardi A, Ishii E, Egeler RM, Danesino C. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. Br. J. Haematol. 1999; 107 (4): 883–888.
9. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. Paediatr. Drugs. 2011; 13 (2): 75–86.
10. Morren M-A, Broecke KV, Vangeebergen L, Sillevits-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, Jacobs S, Van Gool SW. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2016; 63 (3): 486–492.
11. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jor-dan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter J-I, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127 (22): 2672–2681.
12. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran J, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr. Blood Cancer*. 2013; 60 (2): 175–184.
13. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr. Dermatol*. 2008; 25 (3): 291–295.
14. Глушков А.В., Андриянова О.И., Манеров Ф.К., Меркулов Ю.Ю., Локтионов А.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких у ребенка трёх лет. Общая реаниматология. 2009; 5 (2): 66–69.
15. Москачева К.А., Небольсин Л.И., Знаменская И.В. Ретикулогистиоцитоз у детей. Ленинград: Медицина, 1967.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-145-151
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-145-151>

Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков, Д.В. Фегорова, С.А. Плясунова

РЕДКИЕ ПРИЧИНЫ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Большинство причин клинически значимого синдрома изолированной тромбоцитопении у детей являются иммунными, однако даже несмотря на современные лабораторные возможности, диагноз «иммунная тромбоцитопения» (ИТП) у детей остается «диагнозом исключения». На примере описания 3 клинических наблюдений пациентов с неклассическим течением иммунной тромбоцитопении, резистентной к проводимой терапии, мы постарались продемонстрировать различные варианты редких врожденных нарушений тромбоцитопоэза, которые могут быть ошибочно приняты за ИТП. В статье представлен краткий литературный обзор, а также освещены особенности лабораторной и дифференциальной диагностики, течения и клинической картины пациентов с такими заболеваниями, как синдром Бернара–Сулье, синдром «серых» тромбоцитов и МУН9-ассоциированная тромбоцитопения.

Ключевые слова: МУН9, синдром «серых» тромбоцитов, болезнь Бернара–Сулье, дети, иммунная тромбоцитопения, наследственная патология тромбоцитов.

Контактная информация:

Гобадзе Дарина Аслановна – врач гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
 Тел.: (495) 287-65-70 доб. (1289),
 E-mail: mdgobadze@gmail.com
 Статья поступила 6.02.18,
 принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Gobadze Darina Aslanovna – hematologist at National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
 Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
 Tel.: (495) 287-65-70 ext. (1289),
 E-mail: mdgobadze@gmail.com
 Received on Feb. 6, 2018,
 submitted for publication on Jun. 6, 2018.

Цит.: Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков, Д.В. Федорова, С.А. Плясунова. Редкие причины изолированной тромбоцитопении у детей на примере трех клинических наблюдений. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 145–151.

D.A. Gobadze, P.A. Zharkov, D.V. Fedorova, S.A. Plyasunova

RARE CAUSES OF ISOLATED THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF 3 CLINICAL OBSERVATIONS

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Most of the causes of a clinically significant syndrome of isolated thrombocytopenia in children are immune, however, even despite current laboratory capabilities, the diagnosis of «immune thrombocytopenia» (ITP) in children remains a «diagnosis of exclusion». On the example of 3 clinical observations of patients with nonclassical course of immune thrombocytopenia resistant to the ongoing therapy, authors demonstrate different variants of rare congenital disorders of thrombocytopoiesis, which can be mistakenly taken as ITP. The article presents a brief literature review and features of laboratory and differential diagnostics, clinical course and clinical picture of patients with such diseases as Bernard–Soulier syndrome, «gray» platelet syndrome and *MYH9* associated thrombocytopenia.

Keywords: *MYH9*, «gray» platelet syndrome, Bernard–Soulier syndrome, children, immune thrombocytopenia, hereditary platelet pathology.

Quote: *D.A. Gobadze, P.A. Zharkov, D.V. Fedorova, S.A. Plyasunova. Rare causes of isolated thrombocytopenia in children on the example of 3 clinical observations. Peditria. 2018; 97 (4): 145–151.*

Изолированная тромбоцитопения является одной из достаточно частых причин для обращения к гематологу. В подавляющем большинстве случаев такие состояния представлены иммунной тромбоцитопенией (ИТП) [1, 2]. Как правило, диагноз ИТП не вызывает затруднений в тех случаях, когда после перенесенной острой респираторной инфекции у пациента детского возраста впервые в жизни возникает выраженный геморрагический синдром преимущественно по микроциркуляторному типу, ассоциированный с внезапным изолированным снижением количества тромбоцитов (Тр). Повышение количества Тр на фоне лечения внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и отсутствие данных за злокачественное заболевание крови или аплазию кроветворения в миелограмме в большинстве случаев позволяют подтвердить иммунный генез тромбоцитопении. Однако в ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики, в т.ч. с такими редкими нарушениями тромбоцитопоэза, как врожденные/наследственные тромбоцитопении.

В данной статье представлено описание 3 клинических наблюдений детей, которым по месту жительства был установлен диагноз «иммунная тромбоцитопеническая пурпура», проведена стандартная терапия первой линии (глюкокортикостероиды – ГКС, введение ВВИГ) без эффекта. Пациенты были направлены в наш центр в связи с нетипичным течением заболевания с целью проведения диагностики и лечения. После проведения комплексного обследования, включающего функциональные тесты и молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвени-

рования по Сэнгеру, у пациентов были верифицированы заболевания, относящиеся к группе наследственных макротромбоцитопений.

Пациент 1 (мальчик, 10 мес). Анамнез жизни и семейный анамнез без особенностей. В 3 мес при плановом исследовании общего анализа крови (ОАК) у ребенка было выявлено снижение количества Тр до 28 тыс/мкл, по данным предоставленной медицинской документации, геморрагический синдром отсутствовал, дальнейшее обследование не проводилось. В возрасте 6 мес, когда ребенок начал ползать, было отмечено появление экхимозов, преимущественно на конечностях, в 8 мес – длительное носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации. При стационарном обследовании в ОАК были повторно выявлены изолированное снижение количества Тр до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ (по Фонио $62 \cdot 10^9/\text{л}$), макроформы Тр, в остальном без особенностей. При проведении агрегометрии – снижение со всеми агонистами, включая ристоцетин. Проведена диагностическая костномозговая пункция. В миелограмме отмечены расширение мегакариоцитарного ростка, дисмегакариоцитопоэз.

Ребенку установлен диагноз: иммунная тромбоцитопения. Проведен курс терапии ВВИГ в курсовой дозе 1 г/кг, 2 курса пульс-терапии ГКС – без эффекта (сохранялась тромбоцитопения с постоянными резкими «перепадами» числа Тр от 20 до $120 \cdot 10^9/\text{л}$). У ребенка был заподозрен синдром Бернара–Сулье. Направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дальнейшей диагностики и возможного лечения.

В возрасте 10 мес ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где по результатам проведенного обследования в ОАК отмечено изолированное снижение количества Тр до 18 тыс/мкл (по Фонио 85 тыс/мкл). В коагулограмме – вариант

нормы, ристоцетин-кофакторная (RCo) активность и антиген фактора Виллебранда – в пределах референтных диапазонов. При исследовании функциональной активности Тр выявлено снижение экспрессии гликопротеина Ib (CD42b) – 13% до активации при норме 74–126%; по данным исследования морфологии Тр (рис. 1), средняя площадь Тр составляла 15,88 мкм² (норма 4,03–4,75), средний диаметр – 4,31 мкм (норма 1,69–2,63), более 25% Тр были представлены формами с диаметром более 5 мкм. Агрегация Тр: с аденозиндифосфатом (АДФ) 35% (25–65%), с коллагеном 39% (50–70%), с ристоцетином 0% (55–100%), с адреналином 14% (50–85%).

Таким образом, у пациента были выявлены значительное снижение экспрессии GP1b на Тр, отсутствие агрегации Тр с ристоцетином, на фоне снижения агрегации Тр с другими индукторами (соответствует степени тромбоцитопении), увеличение размеров Тр. Ребенку установлен диагноз: синдром Бернара–Сулье.

Пациент 2 (мальчик, 5 лет). Из анамнеза известно, что с 3-месячного возраста ребенок наблюдался педиатром по месту жительства в связи с частыми инфекциями дыхательных путей, в 3 года установлен диагноз бронхиальная астма. С 1-го года жизни отмечались спонтанное появление экхимозов, длительное кровотечение при взятии капиллярной крови из пальца, примесь алой крови в стуле. Исследование свертывающей функции крови и количества Тр до 3-летнего возраста в медицинской документации не представлено. Впервые снижение числа Тр до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлено в 3 года (ранее число Тр не исследовалось), в динамике число Тр в пределах $30\text{--}155 \cdot 10^9/\text{л}$ (в большей части гемограмм $50\text{--}70 \cdot 10^9/\text{л}$). Проявления геморрагического синдрома сохранялись и при количестве Тр более $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения была расценена как иммунная. Проведен курс пульс-терапии ГКС (эффекта не получено – число Тр в пределах $37\text{--}51 \cdot 10^9/\text{л}$ до и после лечения), ВВИГ (курсовая доза 1 г/кг) без эффекта.

Из семейного анамнеза известно, что по линии матери зарегистрированы ранние детские смерти. Обследование не проводилось.

При инициальном обследовании в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $77 \cdot 10^9/\text{л}$ (по Фонио $97 \cdot 10^9/\text{л}$). Исследование агрегации Тр с АДФ 5 мкмоль 30% (норма 25–65%), с коллагеном 67% (50–70%), с ристоцетином 100% (55–100%), с низкой концентрацией ристоцетина 5% (0–10%), с адреналином 44% (50–85%) – соответствует степени тромбоцитопении. Анализ коагулограммы с определением RCo активности и антигена фактора Виллебранда патологии не выявил. При исследовании функциональной активности Тр обратило внимание снижение экспрессии CD62p (маркер альфа-гранул) – 25% при норме 72–128% после активации. При исследовании морфологии Тр агранулярные (серые?) Тр составляли до 100% (рис. 2), отмечался макроцитоз Тр (средний диаметр Тр более 5 мкм). В миелограмме отмечено сужение мегакариоцитарного ростка, мегакариоциты без видимой отшнуровки Тр. Трепанобиопсия костного мозга – реактивные, неопухольевые изменения с минимальными диспла-

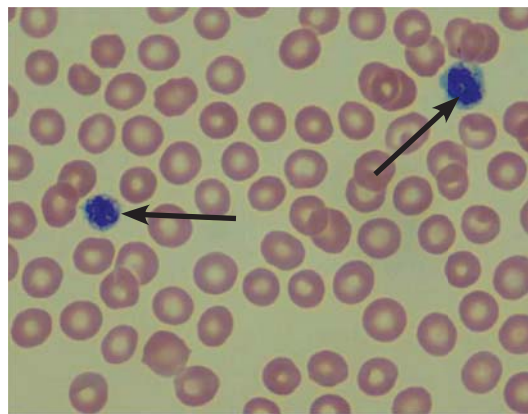


Рис. 1. Мазок периферической крови пациента с синдромом Бернара–Сулье: макроформы Тр (указаны стрелками). Окраска по Романовскому–Гимзе, ув. 100.

стическими изменениями мегакариоцитов. В связи с частыми инфекциями нижних дыхательных путей мальчик был обследован на предмет первичного иммунодефицита: показатели иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови, субпопуляции иммуноглобулинов были в пределах нормы.

Молекулярно-генетическая диагностика: в генах *WAS*, *CASP8*, *CASP10*, *FAS*, *FASLG*, *XIAP* мутаций не обнаружено. Убедительных данных за первичное иммунодефицитное состояние получено не было. При исследовании генов *MYH9*, *RUNX1*, *GATA1* мутации также не выявлены.

Таким образом, у пациента были выявлены дефицит альфа-гранул Тр (по данным ФАТ и световой микроскопии), снижение количества мегакариоцитов и отшнуровки Тр в костном мозге. Кроме того, отсутствовал ответ на терапию ИТП первой линии, геморрагический синдром сохранялся при числе Тр более $100 \cdot 10^9/\text{л}$. На основании перечисленного был заподозрен синдром «серых» Тр. Биологический материал пациента был заморожен для последующего исследования гена *NBEAL2*, а также генетического секвенирования следующего поколения (Next generation sequencing – NGS).

Пациент 3 (5 лет). Из анамнеза известно, что с 4 лет у мальчика появились жалобы на легкое появление экхимозов на конечностях, длительные (до 3 дней) кровотечения при смене молочных зубов, снижение слуха. Впервые тромбоцитопения документально зафиксирована в 4-летнем возрасте (число Тр составляло $47 \cdot 10^9/\text{л}$), далее в динамике в пределах от 28 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Отмечалось постоянное несоответствие числа Тр при автоматическом и ручном подсчете. Ребенок госпитализирован по месту жительства, результаты миелограммы: полноклеточный костный мозг с единичными мегакариоцитами без видимой отшнуровки. Семейный анамнез достоверно не известен. Родители не обследованы. Состояние пациента расценено как иммунная тромбоцитопения. Проведена терапия – ВВИГ в курсовой дозе 1 г/кг, преднизолон 2 мг/кг/сут в течение 21 дня, с постепенной отменой, неоднократные курсы пульс-терапии ГКС – без эффекта со стороны числа Тр и выраженности геморрагического синдрома.

В связи с отсутствием эффекта от терапии ИТП первой линии мальчик был направлен в НМИЦ ДГОИ для дообследования. По данным ФАТ, экспрессия



Рис. 2. Мазок периферической крови пациента с синдромом «серых» Тр (а) и здорового ребенка (б). Окраска по Романовскому–Гимзе, ув. 100.



Рис. 3. Мазок периферической крови: включения по типу телец Деле в клетках нейтрофильного ряда (указаны стрелками). Окраска по Романовскому–Гимзе, ув. 100.

всех маркеров повышена на фоне увеличения размеров Тр. В морфологии отмечается выраженный макроцитоз: средний диаметр 4,56 мкм (норма 1,69–2,63), средняя площадь 17,9 мкм² (норма 4,03–4,75), 33% всех Тр представлены формами с диаметром >5 мкм. В клетках нейтрофильного ряда обнаружены включения по типу телец Деле (рис. 3). Методом прямого секвенирования по Сэнгеру выявлена однонуклеотидная замена с.5797С>Т в гетерозиготном состоянии в гене *MYH9*, приводящая к преждевременному появлению стоп-кодона р.Arg1933Ter.

На основании наличия у пациента макротромбоцитопении, включений в нейтрофилах по типу телец Деле, мутации в гене *MYH9*, описанной в литературе как патогенная при аномалии Мея–Хегглина и ряде других фенотипически сходных заболеваний (OMIM 155100, 153640), был установлен диагноз: тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*.

Подводя итог презентации трех клинических случаев, видно, что у всех пациентов были общие особенности: умеренная изолированная тромбоцитопения (>30 · 10⁹/л), большая разница в результатах при автоматическом подсчете и подсчете числа Тр по Фонио, макроформы Тр, отсутствие явной корреляции между выраженностью геморрагического синдрома и числом Тр в течение жизни, дебют тромбоцитопении в

раннем возрасте. Кроме того, применение ГКС и ВВИГ не было эффективно ни у одного из пациентов.

Обсуждение

Повышение размеров Тр может встречаться при иммунной тромбоцитопении, онкогематологических заболеваниях [3]. В данной статье рассмотрены наследственные макротромбоцитопении, среди которых наиболее часто встречаются:

- синдром Бернара–Сулье;
- *MYH9*-ассоциированные тромбоцитопении;
- синдром «серых» тромбоцитов;
- *GATA1*-ассоциированная тромбоцитопения;
- тромбоцитарный тип болезни Виллебранда;
- синдром Пари–Труссо;
- средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения;
- синдром Ди Джорджи.

Синдром Бернара–Сулье был впервые описан в 1948 г. в качестве врожденного порока [4]. Основной биохимический дефект заключается в отсутствии или снижении экспрессии гликопротеинового комплекса (рецептор фактора Виллебранда) на поверхности Тр. Результатом снижения экспрессии GPIb/IX/V является недостаточное связывание фактора с мембраной Тр в местах сосудистого повреждения, следствием чего является нарушение адгезии Тр [5].

Причины самой тромбоцитопении неизвестны, но она, вероятно, связана с уменьшением продолжительности жизни Тр [5].

Заболевание обусловлено наличием мутации в генах *GP1BA* (17p13), *GP1BB* (22q11), *GP9*, наследуется по аутосомно-рецессивному типу (OMIM 231200). Семейный анамнез чаще не отягощен. Частота встречаемости составляет менее 1 случая на 1 000 000 человек (ORPHA:274).

Клинические проявления вариабельны. При легкой и средней степени тяжести заболевания геморрагический синдром ограничивается петехиями и экхимозами, реже возникают ювенильные меноррагии. При тяжелых формах отмечаются множественные подкожные кровоизлияния, тяжелые повторные носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения.

При исследовании мазка периферической крови выявляется умеренная тромбоцитопения различной степени, чаще 30–50 · 10⁹/л. Основной морфологический признак заболевания — макроцитоз Тр (рис. 1).

При исследовании агрегации Тр отмечено отсутствие или значительное снижение агрегации с ристоцетином, с остальными индукторами

Таблица 1

MYH9-ассоциированные тромбоцитопении [5, 6]

Показатели	Включения в нейтрофилах	Тугоухость	Нефропатия	Катаракта
Аномалия Мея–Хегглина	+	–	–	–
Синдром Фехтнера	+	+	+	+
Синдром Эпштейна	–	+	+	–
Синдром Себастьяна	+	–	–	–

(АДФ, коллагеном, адреналеном) агрегация нормальная или умеренно снижена (неспецифическое изменение вследствие тромбоцитопении) [5].

МУН9-ассоциированные тромбоцитопении (МУН9-АТ) объединяют в себе четыре ранее известных синдрома: аномалию Мея–Хегглина, синдром Фехтнера, синдром Эпштейна, синдром Себастьяна, характеризующиеся макротромбоцитопенией, наличием включений в цитоплазме нейтрофилов в части случаев и комбинацией других клинических особенностей, таких как тугоухость, нефропатия, катаракта (табл. 1). С 2003 г. четыре синдрома были объединены в одну нозологическую группу вне зависимости от наличия включений в нейтрофилах или клинических проявлений.

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и развивается в результате мутаций в гене *МУН9* (nonmuscle myosin heavy chain 9). Ген кодирует синтез тяжелой цепи немышечного миозина IIА, являющегося структурным элементом цитоскелета мегакариоцитов, Тр, лейкоцитов и клеток других тканей, таких как улитка уха, клубочки почек, хрусталики глаза. Частота встречаемости заболевания составляет 1–9 случаев на 1 000 000 человек (ОРФНА:182050).

Угрожающие жизни кровотечения развиваются редко, описаны единичные случаи спонтанных внутричерепных кровоизлияний [6].

Характерные проявления в виде нейросенсорной тугоухости, ранней катаракты и прогрессирующей нефропатии с возможным развитием почечной недостаточности могут развиваться у больных с МУН9-АТ в любом возрасте [7].

У пациентов с МУН9-АТ с рождения обнаруживают изолированное снижение количества Тр различной степени выраженности ($20\text{--}110 \cdot 10^9/\text{л}$) и большие или гигантские формы Тр (диаметр Тр более 4 мкм) [7].

Также при микроскопии мазков периферической крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, у 15–84% пациентов в нейтрофилах могут быть обнаружены специфические цитоплазматические включения (агрегаты аномального белка немышечного миозина-IIА) различной формы и размеров, похожие на тельца Деле (рис. 3). В некоторых случаях эти включения могут быть не описаны из-за их мелких размеров [7, 8].

Показатели агрегации Тр и функциональной активности вариабельны, однако в некоторых случаях могут быть полезны для дифференциальной диагностики [8].

Синдром «серых» Тр (gray platelet syndrome – GPS) – это врожденная тромбоцитопения, одной из причин которой может являться мутация в гене *NBEAL2* (OMIM 139090). Наследуется аутосомно-рецессивным путем, однако описаны 2 семьи с аутосомно-доминантным путем наследования [8]. Частота встречаемости – менее 1 случая на 1 000 000 человек (ОРФНА:721).

Предполагается, что причиной возникновения этого синдрома является неспособность мегакариоцитов к образованию специфических

везикул и наполнению их α -гранулярными компонентами. При этом количество мегакариоцитов в костном мозге, как правило, нормальное.

Клиническая картина представлена умеренным геморрагическим синдромом в виде петехиальной сыпи и экхимозов. В некоторых случаях у пациентов может отмечаться спленомегалия [9]. В гемограмме умеренная тромбоцитопения $60\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$. Патогномоничны изменения мазка периферической крови по Райту, в котором выявляется серая окраска Тр в связи с отсутствием в них альфа-гранул (рис. 2) [9]. У таких пациентов тесты агрегации Тр дают весьма вариабельные результаты, чаще всего агрегация снижена со всеми индукторами. По данным цитофлюориметрии выявляется отсутствие альфа-гранул. В трепанобиоптате часто выявляется миелофиброз [9].

Мутация в гене *GATA1* (Erythroid transcription factor, GATA-binding factor 1) наблюдается при большом количестве заболеваний. Например, у пациентов с X-сцепленной бетаталассемией, характеризующейся дисбалансом синтеза альфа- и бета-глобиновых цепей, ретикулоцитозом и гемолизом, также отмечается легкая или умеренная тромбоцитопения. Однако мутация в гене *GATA1* может быть и при синдроме «серых» Тр (ОРФНА:231393). В такой ситуации отмечено снижение количества α -гранул, но уникальной особенностью является большое количество плотных трубчатых системных каналов, плотные двойные мембраны Тр, не встречающиеся в классическом варианте синдрома «серых» Тр, что свидетельствует о более общем расстройстве биогенеза Тр [10].

В клинической картине отмечаются проявления умеренного геморрагического синдрома, несоответствующего количеству Тр. В гемограмме у таких пациентов, помимо макротромбоцитопении, отмечается течение анемии с выраженным анизоцитозом, пойкилоцитозом. Агрегатограмма имеет вариабельные значения.

В большинстве случаев для постановки диагноза наследственной тромбоцитопении недостаточно проведения функциональных тестов, требуется молекулярно-генетическое исследование. Наряду с вышеописанными макротромбоцитопениями описаны пусковые мутации и для других более редких форм (табл. 2).

Специфического лечения для наследственных тромбоцитопений на данный момент не существует. Учитывая отсутствие в большинстве случаев выраженного геморрагического синдрома, проводится терапия неспецифическими гемостатическими агентами (антифибринолитики, этамзилат, локальные меры). В случаях жизнеугрожающего кровотечения проводятся заместительные трансфузии тромбоцитарного концентрата, описаны случаи применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания [11].

При тромбоцитопении, ассоциированной с мутациями в гене *МУН9*, описаны случаи успешного применения элтромбопага (непептидный

Редкие формы макротромбоцитопений (ORPHA:2308, ORPHA:851, ORPHA:63, ORPHA:567)

Название	Генетический дефект	Тип наследования	Клинические проявления
Якобсен-синдром	Мутации гена <i>FRA11B</i>	Аутосомно-рецессивное	Психомоторная отсталость, аномалии лица, сердца
Синдром Пари-Труссо	Делеция сегмента q23.3 хромосомы 11	Аутосомно-рецессивное	Гигантские альфа-гранулы, нарушения агрегации
			Психомоторная отсталость, пороки сердца и лицевого черепа
Синдром Альпорта	Длинное плечо хромосомы X в зоне 21–22 q	Аутосомно-доминантное	Гематурия, наследственный нефрит, неврит слухового нерва, лентиконус, катаракта
Синдром Ди Джорджи	Делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22	Аутосомно-доминантное	Аплазия тимуса, гипопаратиреоз, кандидомикоз, аномалии развития носа, рта, ушей

агонист тромбопоэтина) при выраженных проявлениях геморрагического синдрома, для подготовки к оперативным вмешательствам [12].

Заключение


Несмотря на современные лабораторные возможности, ИТП у детей остается «диагнозом исключения». В случае неклассического, торпидного течения данного заболевания, отсутствия ответа на терапию наряду с исключением инфекционных, иммунных, онкогематологических заболеваний, а также тромбоцитопении потребления, нельзя забывать и о наследственных/врожденных причинах изолированной тромбоцитопении. В данной статье на примере 3 пациентов мы постарались продемонстрировать различные варианты редких врожденных нарушений тромбоцитопоэза, которые могут быть ошибочно приняты за ИТП. В нашем случае, все пациенты имели характерные анамнестические или функциональные нарушения, которые позволили нам заподозрить врожденный характер тромбоцитопении. Кроме того, данные особенности были характерны для определенных нозологических единиц. Однако необходимо помнить, что даже среди выявленных нами патологий часть пациентов может не иметь

специфических нарушений (несиндромальные формы МУН-АТ, отсутствие телец Деле) или эти нарушения могут быть вызваны мутациями в различных генах (*GPS* ассоциированный с мутациями в *GFI 1B/GATA1*). Кроме того, с каждым днем появляется все больше данных о множестве генов, мутации в которых приводят к врожденной/наследственной тромбоцитопении [13]. Таким образом, несмотря на разнообразие применяемых функциональных и морфологических тестов, во многих случаях, генез макротромбоцитопении так и остается неясным. Перспективы диагностики в данной области связаны с внедрением современных молекулярно-генетических методов. Одним из таких методов, который особенно интересен с практической точки зрения, является NGS.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить, и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gobadze D.A.  0000-0001-7808-1347

Zharkov P.A.  0000-0003-4384-6754

Fedorova D.V.  0000-0003-4567-1871

Plyasunova S.A.  0000-0002-4503-0735

Литература

- George JN, El-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Williams Hematology. E Beutler, MA Lichtman, BS Coller, TJ Kipps, eds. New York: McGraw-Hill, 1995: 1315–1355.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94 (3): 909–913.
- McPherson RA, Pincus MR. Clinics of North America: disorders of the platelets. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Richard McPherson, Matthew Pincus, eds. Elsevier, 2013: 465–494.
- Bernard J, Soulier JP. Sur une nouvelle variété de dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale. *Sem. Hop*. 1948; 24: 3217–3223.
- Jonathan L. Miller, A. Koneti Rao. Platelet Disorders and von Willebrand Disease. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Richard McPherson, Matthew Pincus, eds. Elsevier, 2017: 812–833.
- Shawn Jobe, Jorge Di Paola. Congenital and Acquired Disorders of Platelet Function and Number. In: Consultative

Hemostasis and Thrombosis. 3rd ed. Craig Kitchens, Barbara Konkle, Craig Kessler, eds. Elsevier, 2014: 132–149.

7. Сунцова Е.В., Калинина М.П., Аксенова М.Е., Арсенева А.Ю., Плясунова С.А., Райкина Е.В., Мерсиянова И.В., Дёмина И.А., Горонкова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *МУН9*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 40–48.

8. Dennis P. O'Malley, Eric D. Hsi. Non-Neoplastic Morphologic Abnormalities of White Blood Cells and Macrophages. In: Hematopathology. 2nd ed. Eric D. Hsi, ed. Elsevier, 2012: 99–110.

9. Caen JP, Cramer EM, Rendu F, Bryckaert M, Dupuy E, Levy-Toledano S. Gray platelet syndrome, an example of myelofibrosis of megakaryocytic origin. *Bull. Acad. Natl. Med*. 1991; 175 (7): 1145–1152.

10. Alan B. Cantor. Thrombocytopoiesis. In: Hematology: Basic Principles and Practice. 6 ed. Ronald Hoffman, Edward Benz, Leslie Silberstein, Helen Heslop, Jeffrey Weitz, John Anastasi, eds. Elsevier, 2013: 334–349.

11. Frank C. Vandy, Thomas W. Wakefield M. Thrombosis

and Hemostasis. In: Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery. 2nd ed. John Hallett, Joseph Mills, Jonathan Earnshaw, Jim Reekers, Thom Rooke, eds. Elsevier, 2009: 21–38.

12. Catricalà S, Guidetti GF, Canobbio I, Pecci A, Balduini CL, Balduini C, Torti M. The irreversibility of platelet aggregation is regulated by myosin IIA, but is not compromised in MYH9-related disease. *Thromb. Res.* 2011; 127 (2): 171–173.

13. Eicher JD, Cham N, Kacprowski T, Nomura A, Chen MH, Yanek LR, Tajuddin SM, Schick UM, Slater AJ, Pankratz N, Polfus L, Schurmann C, Giri A, Brody JA, Lange LA, Manichaikul A, Hill WD, Pazoki R, Elliot P, Evangelou E, Tzoulaki I, Gao H, Vergnaud AC, Mathias RA, Becker DM, Becker LC, Burt A, Crosslin DR, Lyutikainen LP, Nikus K, Hernesniemi J, Kähönen M, Raitoharju E, Mononen N, Raitakari OT, Lehtimäki T, Cushman M, Zakai NA, Nickerson DA, Raffield LM, Quarells R, Willer CJ, Peloso GM, Abecasis

GR, Liu DJ, Deloukas P, Samani NJ, Schunkert H, Erdmann J, Fornage M, Richard M, Tardif JC, Rioux JD, Dube MP, de Denus S, Lu Y, Bottinger EP, Loos RJ, Smith AV, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, Velez Edwards DR, Torstenson ES, Liu Y, Tracy RP, Rotter JI, Rich SS, Highland HM, Boerwinkle E, Li J, Lange E, Wilson JG, Mihailov E, Mägi R, Hirschhorn J, Metspalu A, Esko T, Vacchi-Suzzi C, Nalls MA, Zonderman AB, Evans MK, Engström G, Orho-Melander M, Melander O, O'Donoghue ML, Waterworth DM, Wallentin L, White HD, Floyd JS, Bartz TM, Rice KM, Psaty BM, Starr JM, Liewald DC, Hayward C, Deary IJ, Greinacher A, Völker U, Thiele T, Völzke H, van Rooij FJ, Uitterlinden AG, Franco OH, Dehghan A, Edwards TL, Ganesh SK, Kathiresan S, Faraday N, Auer PL, Peñner AP, Lettre G, Johnson AD. Platelet-Related Variants Identified by Exomechip Meta-analysis in 157,293 Individuals. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (1): 40–55.

РЕФЕРАТЫ

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПРИЕМ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК КАК ПРЕДИКТОР ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ, ЭКСТЕРНАЛИЗАЦИИ И СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ У ПОДРОСТКОВ

Задача исследования – оценить связь между обеспеченностью и дефицитом железа в младенчестве и интернализацией, экстернализацией и социальными проблемами в подростковом возрасте. Материалы и методы: исследование представляет собой наблюдение за детьми с первых лет жизни до подросткового возраста из поселений рабочего класса вокруг Сантьяго, Чили, которые участвовали в профилактическом исследовании приема железа в возрасте 6 месяцев. Критериями включения являлись вес при рождении ≥ 3 кг, доношенность, естественные роды и участие обоих родителей в воспитании ребенка. Уровень железа оценивался в возрасте 12 и 18 месяцев. В возрасте 11–17 лет 1018 подростков были опрошены на предмет интернализации, экстернализации и социальных проблем, а также проведено анкетирование родителей. Результаты: подростки, которые в младенчестве получали железосодержащие препараты, имели более выработанное состояние дефицита внимания/гиперактивности, согласно собственным

оценкам, однако по словам родителей, имели меньше поведенческих нарушений ($p < 0,05$). Дефицит железа при наличии или отсутствии анемии в возрасте 12–18 месяцев был предиктором более серьезных проблем с поведением у подростков, по сравнению с теми, у кого уровень железа был достаточным. Подростки отмечали тревожность и проблемы с социализацией, а родители – посттравматическое стрессовое расстройство, синдром дефицита внимания/гиперактивности, вызывающее поведение, агрессию и регулярное непослушание ($p < 0,05$). В каждом случае отмечен дефицит железа при наличии или отсутствии анемии. Выводы: дефицит железа при наличии или отсутствии анемии связан с усилением интернализации, экстернализации и социальными проблемами в подростковом возрасте.

Jenalee R. Doom, Blair Richards, Gabriela Caballero, Jorge Delva, Sheila Gahagan, Betsy Lozoff. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 195: 199–205.

СООТНОШЕНИЕ ЦИНК-ПРОТОПОРФИРИН/ГЕМ И ФЕРРИТИН В КАЧЕСТВЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОСТАТОЧНОГО УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Задача исследования – оценить ферритин и соотношение цинк-протопорфирин/гем (ЦПП/гем) в качестве биомаркеров статуса железа у новорожденных, определить, как конкретные клинические события повлияли на эти показатели, и оценить, как содержание железа изменилось в период госпитализации. Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование всех младенцев, у которых были измерены уровни ферритина и ЦПП/гем в период с октября 2014 г. по май 2016 г. Было проведено сопоставление данных, эффектов сепсиса, трансфузии эритроцитов, лечения эритропоэтином и добавками железа. Статус железа измерялся в динамике. Результаты: в исследовании приняла участие 228 пациентов (средний вес при рождении 1,3 кг, средний гестационный возраст 29 недель). Средние значения ЦПП/гем у младенцев с сепсисом и без него существенно не отличались (4,98 мкмоль/моль против 4,97 мкмоль/моль, скорректированный $p = 0,103$), тогда как значения ферритина значительно увеличивались во время инфекции (5,23 нг/мл против 4,04 нг/мл, скорректированный $p < 0,001$). Ферритин также увеличивался

более значительно, чем ЦПП/гем после трансфузии эритроцитов (ферритин: средний 5,03 нг/мл против 4 нг/мл, $p < 0,001$; ЦПП/гем: средний 4,85 мкмоль/моль против 4,98 мкмоль/моль, $p < 0,001$). Средние добавки железа в 30, 60 и 90 дней составляли соответственно 5,4, 6,9 и 7,4 мг/кг/день. Уровень ферритина снижался с увеличением постнатального возраста (скорректированный $p < 0,001$), при этом 66% показателей ферритина составляли менее 76 нг/мл. Лечение эритропоэтином увеличивало ЦПП/гем, но не уровень ферритина. Выводы: ферритин более подвержен влиянию процессов, связанных с воспалением, таких как сепсис и переливание крови, чем ЦПП/гем, поэтому ЦПП/гем может быть более надежным маркером статуса железа в данной когорте пациентов. У младенцев наблюдается ухудшение статуса железа с течением времени, несмотря на добавки, рекомендованные Американской Академией Педиатрии.

Kendell German, Phuong T. Vu, Kimberly N. Grelli, Christopher Denton, Gina Lee, Sandra E. Juul. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 194: 47–53.