

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.155.294-008.6-06: 616-008.939.631] – 053.2

СИНДРОМ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У РЕБЕНКА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ II ТИПА

Н. И. Аверьянова¹, Т. И. Рудавина^{1}, Н. А. Домнина²*

¹Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

²Городская детская клиническая больница № 9 им. П. И. Пичугина, г. Пермь, Россия

THROMBOCYTOPENIA SYNDROME IN A CHILD WITH TYPE II MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

N. I. Averianova¹, T. I. Rudavina^{1}, N. A. Domnina²*

¹Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

²City Children's Clinical Hospital № 9 named after P. I. Pichugin, Perm, Russia Federation

Представлен случай синдрома тромбоцитопении у ребенка с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера). С 3 лет у ребенка в анализах крови наблюдалась тромбоцитопения. В 8 лет на фоне кожного геморрагического синдрома выявлено критическое снижение уровня тромбоцитов. Проводилась дифференциальная диагностика с иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Ключевые слова. Дети, тромбоцитопения, мукополисахаридоз.

A case of thrombocytopenia syndrome in a child with type II mucopolysaccharidosis (Hunter's syndrome) is presented in the paper. From the age of 3, thrombocytopenia was observed in child's blood analyses. At the age of 8, against the background of hemorrhagic syndrome critical decrease in platelet level was revealed. Differential diagnosis with immune thrombocytopenic purpura was performed.

Key words. Children, thrombocytopenia, mucopolysaccharidosis.

Мукополисахаридоз (МПС) – болезнь накопления, в основе которой лежит врожденная недостаточность лизосомальных ферментов, приводящая к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов (ГАГ). Накопление ГАГ в лизосомах различных органов, в том числе в костном мозге, вызывает

грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины [1, 3–5]. Выделяют 14 типов мукополисахаридозов. Для всех типов кардинальными признаками являются: нарушение опорно-двигательного аппарата, типичные изменения лицевого скелета, грыжи, гепатоспленомегалия, патология сердечно-сосудистой

© Аверьянова Н. И., Рудавина Т. И., Домнина Н. А., 2014

e-mail: pdb-averyanova@rambler.ru

тел. 8 (342) 210-17-96

[Аверьянова Н. И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии; Рудавина Т. И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии; Домнина Н. А. – врач-гематолог городского гематологического отделения].

системы, тугоухость. Наиболее часто встречающийся II тип мукополисахаридозов (синдром Хантера) характеризуется рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования, болеют мальчики. Выделяют легкую форму с сохраненным интеллектом у ребенка и тяжелую – с нарастающей умственной отсталостью. При рождении и в течение первого года жизни признаки заболевания обычно отсутствуют или являются неочевидными. Чаще всего диагноз ставится в промежутке от 2 до 4 лет. Для подтверждения болезни Хантера проводят определение уровня экскреции ГАГ с мочой (возрастает суммарная экскреция ГАГ, характерна гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата) и активности лизосомальной идуридат-2-сульфатазы лейкоцитов крови (снижение активности). Течение болезни зависит от степени тяжести и времени начала специфической терапии [3, 4].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура является приобретенным аутоиммунным заболеванием, проявляется геморрагическим синдромом на фоне значительной тромбоцитопении. Нарушение выработки тромбоцитов и их разрушение обусловлены сложными иммунными механизмами, в том числе через Т-клеточное опосредованное воздействие [2].

Приводим случай тромбоцитопении у ребенка с болезнью Хантера. Больной Б., 8 лет, поступил в отделение гематологии ГДКБ № 9 им. П. И. Пичугина г. Перми с жалобами на петехиальную сыпь на коже и снижение количества тромбоцитов в общем анализе крови ($40 \cdot 10^9/\text{л}$). Время появления сыпи выяснить не удалось (ребенок воспитывается только отцом, который внимание на появление сыпи не обратил), кровотечений не было, анализ крови плановый. Отчетливых провоцирующих факторов, предшествующих заболеванию, не выявлено. Тромбоцитопения впервые зафиксирована в 3 года и сохранялась в дальнейшем. Динамика тромбо-

цитов в течение жизни: 1 год – $260 \cdot 10^9/\text{л}$, 3 года – $152 \cdot 10^9/\text{л}$, 4 года – $175 \cdot 10^9/\text{л}$, 6 лет – $83 \cdot 10^9/\text{л}$, 7 лет – $75 \cdot 10^9/\text{л}$ – $101 \cdot 10^9/\text{л}$ – $124 \cdot 10^9/\text{л}$.

Семейный анамнез. Брак не кровнородственный. Возраст родителей при рождении ребенка 29 лет. У матери диагностирована системная красная волчанка (умерла в 35 лет), у бабушки по материнской линии – бронхиальная астма, хронический гломерулонефрит. Отец здоров.

Анамнез жизни. Перинатальный анамнез отягощен. Ребенок от 3-й беременности (первая беременность – выкидыш в 13–14 недель, вторая беременность замершая), протекавшей на фоне нарушений жирового обмена II степени, системной красной волчанки, артериальной гипертензии, анемии I степени, кандидоза, сочетанного гестоза, ОРВИ в I триместре и в 15 недель. Роды срочные в 39 недель. Экстренное кесарево сечение в связи с аритмией плода. Масса при рождении – 3506 г, рост – 53 см, окружность головы – 35 см, окружность груди – 34 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Из родильного дома ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, где находился с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, острый период. Вегетовисцеральный синдром, синдром двигательных дисфункций. Судорожный синдром. Отек головного мозга. ДН III степени. Острая ССН II ст. Отечный синдром. Геморрагический синдром» в течение 3 недель, из них 14 дней в палате интенсивной терапии (на ИВЛ – 6 дней, при санации трахеобронхального дерева аспирировалась скудная серозно-геморрагическая мокрота. В желудке гемолизированная кровь). На первом году жизни развивался по возрасту. Голову начал держать в 1 месяц, сидеть в 8 месяцев, ходить в 10 месяцев, говорить несколько слов в 12 месяцев. Зубы появились в 8 месяцев. Профилактические прививки сделаны по возрасту, нежелательных явлений на прививки не было. На УЗИ в 1 год определялась гепатоспле-

номегалия. Болел ОРВИ 2 раза за первый год жизни. В 1 год 1 месяц прооперирован по поводу пахово-мошоночной грыжи справа.

Мукополисахаридоз впервые заподозрен в 2 года при обследовании и лечении по поводу острой пневмонии. Отмечена задержка психоречевого развития, грубые черты лица (макроцефалия, гипертелоризм глаз, полные губы), ограничение подвижности в суставах. Проведена консультация генетика, для уточнения типа мукополисахаридоза рекомендовано обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра г. Москвы. Обследован. Концентрация ГАГ в моче составила 103,5 мг/мМ креатинина (возрастная норма 4,4–8,0 мг/мМ креатинина). Энзимодиагностика: альфа-L-идуронидаза – 87,6 нМ/мг/18 ч (норма 61,00–175,50), идуронатсульфатаза крови – 2,1 нмол/4 h/мл (норма 297,00–705,00). Таким образом, с учетом клиники и лабораторных данных подтвержден диагноз мукополисахаридоза II типа (болезнь Хантера).

В течение жизни нарастали признаки заболевания: прогрессировала гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов; ребенок утратил ранее приобретенные навыки (перестал самостоятельно ходить, стал неопрятно есть ложкой); отмечалось снижение интеллекта (февраль 2012 г. IQ < 20, что соответствовало глубокой умственной отсталости); исчезла членораздельная речь; появились энурез, энкопрез, агрессивность, отсутствие коммуникативности (нуждался в постоянной опеке).

В возрасте 5 лет получил ожоги горячей водой 1–3-й степени спины, поясницы, нижних конечностей до 42 %. Шок III степени. Находился в отделении реанимации 31 день. Дважды проведена гемотрансфузия.

В 7 лет впервые обследован в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ в отделении врожденных и наследственных болезней с поражением нервной системы с нарушением психики у детей. Проведено

полное комплексное обследование. Подтвержден диагноз болезни Хантера и назначена терапия ферментозамещающим препаратом элапраза. До поступления в ГДКБ им. П. И. Пичугина элапазу не получал.

При поступлении в отделение гематологии состояние по совокупности объективных данных тяжелое. Масса тела 33 кг (90–97-й перцентиль), рост 128 см (90-й перцентиль), окружность головы 57 см (>97-го перцентиль). Дизморфного телосложения. Кожные покровы бледные, сухие, имеются следы ожогов на нижних конечностях, спине, пояснице, по всей поверхности тела петехиальная сыпь. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, выражена пастозность лица, конечностей. Форма грудной клетки бочкообразная. Мегалоцефалия, грубые черты лица, короткая шея, брахидактилия кистей и стоп, тугоподвижность крупных и мелких суставов, дистрофия ногтевых пластин, вальгусная установка коленных суставов, плосковальгусные стопы. Мышечная гипотония. Носовое дыхание затруднено, отделяемого нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. ЧСС = 104 в мин, АД = 110/75 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, болезненный в правом и левом подреберьях. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см, селезенка пальпируется + 5 см. Стул кашицеобразный, энкопрез. Мочеиспускание безболезненное, ночной энурез, дневное недержание мочи. Слух – кондуктивная тугоухость I степени. Глаза – смешанный астигматизм. Резкая задержка психического развития. Ходит при поддержке. Отсутствие речи («мычит»). Немотивированный крик. Сон беспокойный. Эпизоды психоэмоционального возбуждения. Имеется реакция на просмотр мультфильмов в виде речевого и двигательного возбуждения.

Обследован: в общем анализе крови тромбоцитопения: $9-18 \cdot 10^9/\text{л}$, на фоне лечения – $172-209 \cdot 10^9/\text{л}$, другие показатели не изменены; коагулограмма – выявлена гипокоагуляция: тромбиновое время 31,1 с (норма

13,0–21,0 с), АЧТВ – 42,2 с (норма 26,0–40,0 с). Анализ крови на антитела к тромбоцитам – отрицательный. Миелограмма: костный мозг многоклеточный, полиморфный. Представлены все ростки кроветворения. Обращает на себя внимание мегакариоцитарный росток – мега встречаются до 5–8 в поле зрения без тромбоцитарного окружения, свободнолежащие тромбоциты наблюдаются единично. Гранулоцитарный росток выражен хорошо, процент молодых бластных клеток в норме, созревание клеток сохранено. Эритроцитарный росток раздражен, эритропоэз идет по нормобластическому типу, однако встречаются единичные мегалобласты и признаки дизэритропоэза. Заключение: реактивное состояние костного мозга. Раздражение мегакариоцитарного ростка с нарушением его функциональной активности.

Анализ мочи, кала без патологии. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Увеличение размеров поджелудочной железы.

С учетом критического уровня тромбоцитов, наличия кожного геморрагического синдрома, тяжести основного заболевания, данных обследования в стационаре выставлен диагноз основной: иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), острое течение, геморрагический криз. Сопутствующий диагноз: мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): глубокая умственная отсталость; симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции; дегенеративные изменения митрального клапана с недостаточностью 2-й степени; дегенеративные изменения аортального клапана без нарушения его функции; гепатоспленомегалия. Смешанный астigmatизм ОН. Псевдозастойные диски зрительных нервов. Дисфункция билиарного тракта. Нарушение осанки.

Проведено комплексное лечение: гиполлергенный стол, гамулекс (курсовая доза 1 г/кг) в/в капельно № 3, преднизолон – 70 мг/сут. в течение 10 дней, с последующей

быстрой отменой за 3 дня, этамзилат. На фоне лечения достигнута положительная динамика: сыпь купирована, количество тромбоцитов в норме ($209 \cdot 10^9/\text{л}$).

После выписки из стационара через 3 месяца начата терапия ферментозамещающим препаратом элапразой – еженедельно в/в капельно, переносимость препарата хорошая.

В катмнезе (7 месяцев, в том числе на фоне лечения элапразой) количество тромбоцитов снижено, но не до критического уровня: $94 \cdot 10^9/\text{л}$ – $171 \cdot 10^9/\text{л}$ – $128 \cdot 10^9/\text{л}$ – $103 \cdot 10^9/\text{л}$ – $168 \cdot 10^9/\text{л}$, геморрагической сыпи, кровотечения не было. За ребенком продолжается наблюдение, проводится регулярный контроль количества тромбоцитов.

Таким образом, представленный клинический случай имеет несомненный практический интерес для врачей педиатров, гематологов, генетиков. Сложность дифференциальной диагностики заключалась в разграничении кризового течения синдрома тромбоцитопении (имелся в течение жизни) при мукополисахаридозе II типа (отложение ГАГ в костном мозге) с острой иммунной тромбоцитопенической пурпурой, которую нельзя было исключить при выявлении критического снижения количества тромбоцитов и наличия кожного геморрагического синдрома при отягощенном анамнезе по аутоиммунным заболеваниям (СКВ у матери). Однозначно верифицировать диагноз не представлялось возможным. Однако, учитывая положительную динамику на фоне лечения кортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином, на амбулаторный этап ребенок выписан с диагнозом иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение за ребенком в поликлинике у гематолога с контролем количества тромбоцитов.

В доступной литературе мы подобных случаев не встретили, в большинстве научных источников патологических изменений со стороны системы крови у больных с синдромом Хантера не описывается.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Василевский И.В.* Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении у детей и подростков. Медицинская панорама 2009; 4: 5–10.
2. *Петров В.Ю., Сосков Г.И., Плахута Т.Г., Агеенкова Э.В.* Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Педиатрия 2009; 87 (4): 125–134.
3. *Семячкина А.Н., Новиков П.В.* Клинические проявления, лечение и социальная адаптация детей с мукополисахаридозами. Вопросы современной педиатрии 2004; 3 (6), 20–24.
4. *Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобаева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Смирнова Г.В., Цветкова И.В.* Мукополисахаридозы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52 (4): 22–29.
5. *Martin R.* Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). R. Martin. Pediatrics 2008; 121 (2): 377–386.

Материал поступил в редакцию 24.10.2014