

## Секция «Интересный клинический случай»

## III место

О.Б. Гордеева<sup>1, 2</sup>, А.В. Доброток<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2, 3</sup>, В.А. Деева<sup>2</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Транзиторный дефицит протеина S после перенесенного инфекционного процесса, осложнения и исход: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Деева Валерия Александровна студент педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, e-mail: deevaler@yandex.ru

**Обоснование.** Фульминантная пурпура (*Purpura fulminans*, ФП) — это острый быстро прогрессирующий тромбоз сосудов мелкого диаметра, расположенных преимущественно на коже конечностей. Молниеносная пурпура характеризуется высоким уровнем смертности. У пациентов могут быть серьезные последствия, включая ампутации и потерю пальцев рук и ног или даже конечностей в целом. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай развития у 3-летнего мальчика вследствие перенесенной инфекции транзиторного дефицита протеина S, осложненного идиопатической ФП, на 7-е сут после острого среднего отита. Прогрессирование заболевания развилось в течение нескольких часов. У пациента появились геморрагические элементы на коже конечностей, а в дальнейшем — некроз тканей. Проводимая терапия способствовала остановке патологического процесса в виде ФП, а также предотвратила развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений у ребенка. **Заключение.** Дифференциальная диагностика и лечение должны быть быстрыми и точными, так как развитие ФП происходит за считанные часы. Диагностика должна включать в себя расширенную панель коагулологических тестов и инструментальных исследований, что обуславливает оправданность мультидисциплинарного подхода в наблюдении пациентов с нарушениями в системе гемостаза.

**Ключевые слова:** фульминантная пурпура, гемостаз, ДВС-синдром, дефицит протеина S, клинический случай

**Для цитирования:** Гордеева О.Б., Доброток А.В., Селимзянова Л.Р., Деева В.А. Транзиторный дефицит протеина S после перенесенного инфекционного процесса, осложнения и исход: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2532>

Olga B. Gordeeva<sup>1, 2</sup>, Albina V. Dobrotok<sup>1</sup>, Liliia R. Selimzianova<sup>1, 2, 3</sup>, Valeria A. Deeva<sup>2</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Transient deficiency of protein S after past infection process, complications and outcome: clinical case

**Background.** *Purpura fulminans* (PF) – is an acute rapidly progressive thrombosis of small-diameter blood vessels located mainly on the skin of the extremities. PF is characterized by high mortality rates. Patients can have serious consequences, including amputations and loss of fingers, foets or even extremities in general. **Clinical case description.** A clinical case of developing transient deficiency of protein S complicated by idiopathic PF on the 7<sup>th</sup> day after acute otitis in a 3-year-old boy due to past infection is presented. The progression of the disease developed within a few hours. The patient became hemorrhagic elements on the skin of extremities, and later — tissue necrosis. The conducted therapy facilitated to stop the pathological process in the form of PF, and also prevented the development of severe disabling complications in the child. **Conclusion.** Differential diagnosis and treatment should be fast and accurate, as the development of PF occurs in mere hours. Diagnostics should include expanded panel of coagulological tests and instrumental examinations, which determines the justifiability of a multidisciplinary approach in the patient management with disorders in the hemostatic system.

**Keywords:** purpura fulminans, hemostasis, DIC syndrome, deficiency of protein S, clinical case

**For citation:** Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V., Selimzianova Liliia R., Deeva Valeria A. Transient deficiency of protein S after past infection process, complications and outcome: clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):69–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2532>

## ОБОСНОВАНИЕ

Фульминантная пурпура (*Purpura fulminans*, ФП) — это острый быстро прогрессирующий тромбоз сосудов мелкого диаметра, расположенных преимущественно на коже конечностей. В доступной литературе можно встретить термин «молниеносная пурпура».

*Purpura fulminans* впервые описал Guelliot в 1884 г. как геморрагическое заболевание, ассоциированное с инфекциями или даже сепсисом [1]. ФП характеризуется внезапным развитием внутрисосудистого тромбоза и геморрагического инфаркта кожи, быстро приводящего к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдром) с потреблением антикоагулянтных факторов и признаками шока [2].

Выделяют несколько видов ФП.

- Неонатальная ФП развивается в результате наследственного дефицита естественных антикоагулянтов (протеин С и протеин S) или в результате мутаций в генах, кодирующих эти белки. Наследственная неонатальная форма с тяжелым дефицитом белка С встречается примерно у 1 : 1 000 000 живорождений [3]. Распространенность наследственного дефицита протеина S неизвестна из-за редкости и трудностей правильной диагностики, однако существует исследование 3788 здоровых шотландских доноров крови, которое показало распространенность наследственного дефицита протеина S в диапазоне от 0,03 до 0,13% [4].
- Идиопатическая ФП реализуется из-за временного циркулирования в плазме перекрестно реагирующих аутоантител к вирусу *Varicella zoster*, *Streptococcus* и белку S, что, в свою очередь, приводит к дисфункции противосвертывающей системы; всего описано лишь несколько сотен случаев [5, 6].
- Острая инфекционная форма ФП развивается на фоне комплексного патогенеза, ассоциированного с различными инфекциями (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Staphylococcus aureus* и др.) [7]. В целом у 15–25% пациентов с менингококковой бактериемией развивается ФП [6].

Клиническая картина ФП проявляется остро. Обычно в течение 1–2 сут на кистях и стопах, лодыжках, коленных и локтевых суставах, на ягодицах, животе, лице, слизистых оболочках рта появляются мелкие цианотичные участки и геморрагии, которые в дальнейшем носят сливной характер в виде обширных симметричных кровоизлияний. За несколько часов состояние ребенка ухудшается, развивается картина коллапса и шока, на месте кровоизлияний образуются крупные участки некрозов [1].

Молниеносная пурпура характеризуется высоким уровнем смертности, а у выживших пациентов могут наблюдаться серьезные последствия, включая ампутации и потерю пальцев рук, ног или даже конечностей в целом [8].

Патология гемостаза может быть ассоциирована с наличием мутаций в генах факторов свертывания, например с мутацией фактора V Лейдена (*FV Leiden*, ген *F5*) [9]. Мутация в гене *F5* с.1691G>A вызывает различные патологии как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии. Одним из заболеваний является тромбофилия 2-го типа (аутосомно-доминантный тип наследования, ОМИМ #188055). В результате данной мутации развивается резистентность активной формы фактора V к расщепляющему действию протеина С, что приводит к гиперкоагуляции. Гомозиготное и компаунд-гетерози-

готное состояния вызывают дефицит фактора V (также известное как парагемофилия, аутосомно-рецессивный тип наследования, ОМИМ #227400). В России частота мутации *FV Leiden* (гетерозигота + гомозигота) составляет от 0,7 до 2,8 % [10].

Наряду с мутацией Лейдена мутация в гене протромбина (*G20210A*) является клинически значимой, так же как и полиморфизмы в генах естественных антикоагулянтов — антитромбина III (ген *SERPINC1*), протеинов С (ген *PROC*) и S (ген *PROS1*) [11].

Ген фибриногена (*FGB*) кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена — растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов. Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Замена аминокислоты гуанина на аденин в регуляторной области гена *FGB* (455G/A) ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена [12].

ФП встречается редко, изучена недостаточно, что создает определенные трудности для диагностики и лечения. Медицинское сообщество недостаточно осведомлено об этой проблеме. Мы представляем клинический случай развития идиопатической ФП у 3-летнего мальчика после перенесенной инфекции.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик М., 3 лет, 09.08.2022 поступил в отделение оториноларингологии ОГБУЗ Смоленской области. Жалобы на момент поступления: отек за левой ушной раковиной, гиперемия заушной области, боль в левом ухе, повышение температуры тела до 38 °С.

### Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды на 41-й нед, самостоятельные. Масса тела при рождении — 4210 г, длина — 55 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. Вакцинирован в соответствии с национальным календарем вакцинации до 1 года. Вскармливание — смешанное. Аллергический анамнез — неотягощен.

На момент осмотра: рост — 103 см, масса тела — 17 кг.

### Анамнез заболевания

#### 03.08.2022

Ребенок заболел ОРВИ, имелась клиника ринита, в связи с этим родители обратились к участковому педиатру. Амбулаторно назначена симптоматическая терапия, для снижения температуры — парацетамол 120–250 мг разовая доза.

#### 08.08.2022

Ринит купировался, однако температура тела повысилась до 39 °С. Появилась боль в левом ухе.

#### 09.08.2022

В заушной области с левой стороны появились отек и покраснение, ушная раковина оттопырена, температура тела — 38 °С. Ребенок госпитализирован в отделение оториноларингологии (ЛОР).

При осмотре: кожа с левой стороны в заушной области розовая, переходная складка сглажена. При пальпации заушной области слева умеренная болезненность. Флюктуация отсутствует. Барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована.

Назначен клинический анализ крови наряду с определением С-реактивного белка (СРБ). Результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Результаты клинического анализа крови и уровня СРБ за период с 09.08.2022 по 23.08.2022  
**Table 1.** The results of the clinical blood analysis and CRP levels for the period from 09.08.2022 to 23.08.2022

Дата	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Лейкоциты, $10^9/л$	Тромбоциты, $10^9/л$	СРБ, г/л
09.08.2022	5,05	121	38,0	17,9	265	166,6
10.08.2022	5,11	122	37,4	14,8	321	154,4
11.08.2022	4,67	111	35,0	17,5	253	86,7
12.08.2022	4,02	96	30,3	15,0	190	28,2
13.08.2022	3,74	93	28	9,03	228	10,48
14.08.2022	3,81	93	28,2	9,82	296	9,98
15.08.2022	3,78	92	28,2	9,09	277	10,19
18.08.2022	3,6	92	26,8	8,37	376	н/д
23.08.2022	3,78	92	28,3	6,24	346	н/д

Примечание. н/д — нет данных.  
 Note. n/a — no data available.

Терапия: меропенем 340 мг 3 р/сут в/в, линезолид 170 мг 2 р/сут в/в.

Вечером температура тела поднималась до 37,6 °С. Аппетит хороший, сон нормальный.

**10.08.2022**

Утром состояние пациента стабильное, лихорадки не было, без отрицательной динамики.

Выполнена тимпанопункция. Осложнений после вмешательства не было. Бактериологическое исследование геморрагического отделяемого не проводилось по техническим причинам.



**Рис. 1.** Разлитой первичный геморрагический элемент (10.08.2022)

**Fig. 1.** Diffuse primary hemorrhagic element (10.08.2022)

К вечеру в 16:00 мама ребенка заметила единичный экхимоз на левой голени размером 1–2 см, ребенок был беспокойным. В 17:00 геморрагические элементы появились на правой голени в области коленного сустава (диаметром до 2–4 см), а также на левой кисти (размером до 5–6 см). В области первичного очага количество мелких геморрагических элементов увеличивалось до момента, когда элементы слились, занимая почти всю переднюю поверхность левой голени, переходя на стопу. Левая голень приобрела синюшно-багровый цвет, на ощупь холодная (рис. 1).

Линезолид отменен. Антибактериальная терапия продолжена меропенемом 340 мг 3 р/сут в/в капельно, введен преднизолон 9 мг — в 18 ч, а в 24 ч — 20 мг (суточная доза — 1,7 мг/кг).

Пациент осмотрен врачом-реаниматологом. Температура тела — 37,6 °С. Назначены исследования в динамике. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

Мальчика перевели в отделение реанимации. Осмотрен инфекционистом, хирургом, гематологом и неврологом. Проводилась дифференциальная диагностика с септициемией, менингитом, менингококкемией.

**Лабораторные и инструментальные методы исследования**

**От 09.08.2022**

Результаты обследования в динамике представлены в табл. 1.

Выявлен лейкоцитоз — (лейкоциты  $17,9 \times 10^9/л$ ), анемия легкой степени, повышение уровня СРБ до 166,6 мг/л (0–5 мг/л).

Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. Выявлено: тотальное снижение пневматизации ячеек пирамидок височных костей с обеих сторон, отек клетчатки околоушной области слева. Вещество головного мозга — без патологий.

**От 10.08.2022**

Сохраняются лейкоцитоз и высокий уровень СРБ, прокальцитонин тест отрицательный.

Учитывая данные физикального осмотра, клинические проявления пурпуры, характер молниеносного распространения геморрагической сыпи, лейкоцитоза со сдвигом влево, повышение уровня СРБ, назначена люмбальная пункция для исследования спинномозговой жидкости. Патологических измене-

**Таблица 2.** Показатели коагулограммы в динамике

**Table 2.** Coagulogram parameters' monitoring

Дата	Показатели, референсные значения				
	Протромбиновое время (13–14,8 с)	МНО (0,9–1,1 МЕ)	АЧТВ (20,0–30,0 с)	Фибриноген (1,62–4,0 г/л)	Д-димер (0,09–0,53 мкг/мл)
10.08.2022	11,1	1,05	26,9	1,7	> 20
11.08.2022	17,4	1,7	23,4	<b>0,3</b>	> 20
12.08.2022	10,8	1,02	23,2	1,9	> 20

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Note. INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time.

ний в ликворе не выявлено. Менингеальные знаки отсутствуют.

Выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей — патологии не выявлено.

В коагулограмме отмечалось повышение уровня Д-димера > 20 000 мкг/л (нормальное значение 0–440 мкг/л), укорочение протромбинового времени (ПВ), тенденция к гиперкоагуляции по внутреннему пути свертывания (табл. 2).

Проведена консультация с сотрудниками НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского Минобрнауки РФ. Рекомендовано провести дополнительные исследования: определение активности протеина С, протеина S, антитромбина III, фактора Виллебранда, определение уровня фибриномономера, агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, ристоцитином, Д-димера. Исследование проведено в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели коагулограммы и агрегатограммы за период госпитализации в РДКБ и после

**Table 3.** Coagulogram and aggregatogram parameters for the period of hospitalization in Russian Children' Clinical Hospital and after

Показатель	Дата							Референсные значения, единицы измерения
	11.08.2022	13.08.2022	14.08.2022	15.08.2022	18.08.2022	23.08.2022	26.09.2022	
<i>Расширенная коагулограмма</i>								
Протромбин по Квику	51	116,0	106,0	103,0	97,0	92,0	103,0	70,0–120,0%
МНО	1,6	0,96	1,01	0,98	1,02	1,06	0,98	0,9–1,1
АЧТВ	41	20,3	35,7	42,1	37,8	55,7		28,6–35,8 с
Тромбиновое время	92,6	15,0	18,2	20,0	15,4	40,9	20,2	14,0–21,0 с
Фибриноген	0,6	1,69	2,44	2,81	3,09	2,58	2,82	1,62–4,01 г/л
Д-димер	>20	н/о	5,593	4,496			0,44	0,09–0,53 мкг/мл
Антитромбин III	127	н/о	121,0	124,0	103,0	94,0	134,0	101,0–131,0%
Протеин С	82	н/о	н/о	143,0	122,0	84,0	105,0	65,0–127,0%
Протеин S	10	н/о	н/о	37,4	39,9	63,7	93,0	63,0–120,0%
Фактор Виллебранда	221	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	188,0	62,0–109,0%
<i>Агрегация тромбоцитов</i>								
TRAP-тест	31	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	94,0	73,0–97,0
АДФ-тест	16	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	80,0	54,0–77,0
АСПИ-тест	31	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	108,0	81,0–89,0
РИСТО-тест	39	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	96,0	61,0–108,0
КОЛ-тест	25	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	113,0	73,0–97,0

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; TRAP-тест — тест с тромбином, оценка эффективности терапии антагонистами GP IIb/IIIa; АДФ-тест — тест с АДФ, оценка эффективности терапии клопидогрелом (Плавикс и др.); АСПИ-тест — тест с арахидоновой кислотой, оценка эффективности терапии аспирином; РИСТО-тест — тест с ристоцитином, позволяет оценить функциональную активность фактора фон Виллебранда; КОЛ-тест — тест с коллагеном, активация тромбоцитов коллагеном; н/о — не определяли.

Note. INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time; TRAP test — thrombin test, evaluation of the effectiveness of therapy with GP IIb/IIIa antagonists; ADP-test — test with ADP, evaluation of the effectiveness of clopidogrel therapy (Plavix and others); ASPI-test — test with arachidonic acid, evaluation of the effectiveness of aspirin therapy; RISTO-test — a test with ristocetin, allows you to evaluate the functional activity of the von Willebrand factor; KOL-test — test with collagen, activation of platelets by collagen; n/a — not determined.



**Рис. 2.** Геморрагические элементы (11.08.2022)

**Fig. 2.** Hemorrhagic elements (11.08.2022)

### Предварительный диагноз

Острый левосторонний средний отит, осложненный мастоидальной реакцией. Фульминантная пурпура.

### Динамика и исходы

**11.08.2022**

Лихорадка отсутствует, состояние тяжелое по основному заболеванию, самочувствие страдает.

При обследовании в динамике выявлены гипофибриногенемия, гипокоагуляция по внешнему и внутреннему пути свертывания. Дефицит протеина S. Повышены уровни маркера внутрисосудистого тромбоза фибриномера — 61,69 мкг/мл (1,65–5,08 мкг/мл) и маркера активации системы фибринолиза D-димера. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 3.

Новых геморрагических элементов не наблюдалось (рис. 2). Как видно на рисунке, на коже нижней части

левой ноги разлитой геморрагический элемент неправильной формы, занимающий почти всю поверхность левой голени и стопы, пурпурно-черного цвета.

Проведенная терапия:

- свежемороженая плазма (СЗП) 170 мл/сут (10–15 мл плазмы на кг массы тела);
- криопреципитат 1 доза на 5 кг массы тела (3 ЕД) в/в струйно каждые 12 ч;
- преднизолон 36 мг/сут (расчетная доза ~2 мг/кг/сут);
- этамзилат 12,5% 0,5 мл (62,5 мг) 4 р/сут;
- менадион 8 мг/сут в/м.
- эноксапарин натрия 17 мг/сут подкожно;
- меропенем 340 мг 3 р/сут.

**12.08.2022**

Состояние пациента тяжелое, но стабильное. Лечение прежнее. Доза СЗП увеличена до 30 мг/кг/сут — 250 мл 2 р/сут в/в капельно. Состоялся консилиум о переводе пациента, включающий врачей из ОГБУЗ и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**13.08.2022**

Ребенок переведен по санавиации в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в отделение гематологии и химиотерапии № 3 РДКБ.

### При поступлении в РДКБ

По основному заболеванию состояние средней степени тяжести. При осмотре: множественные очаги геморрагического пропитывания, находящиеся на медиальной и латеральной поверхностях левой голени, переходящие на тыльную поверхность стопы; на тыльной поверхности левой кисти и медиальной части правой подколенной ямки. При пальпации присутствует болезненность, пульсация на конечностях сохранена (рис. 3).

Проведены повторные лабораторные и инструментальные исследования. Результаты представлены в табл. 1 и 3.

УЗИ сосудов нижней и верхней полых вен: без отклонений. УЗДС вен нижних конечностей: не определяется приток большой подкожной вены справа, кровоток — отсутствует. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия.

Проведена коррекция терапии:

- меропенем заменили на цефтриаксон с сульбактамом 50 мг/кг в/в каждые 12 ч;
- дополнительно пентоксифиллин 1 ампула, содержащая 100 мг препарата на NaCl 250–500 мл в/в капельно за 1 р/день;



**Рис. 3.** Геморрагические элементы (13.08.2022)

**Fig. 3.** Hemorrhagic elements (13.08.2022)





**Рис. 4.** Заживление раневых поверхностей

**Fig. 4.** Cicatrization of wound surfaces

- далтепарин натрия 100 МЕ/кг подкожно 2 р/день каждые 12 ч;
- менадион 1 ампула 10 мг 1 р/день в/в струйно.

На 10-й день от начала заболевания распространение некрозов конечностей остановилось благодаря проводимому лечению. Гиперемия и отек уменьшились, на раневых поверхностях появились корки (струп) (рис. 4). Динамика заживления — положительная (рис. 5).

**23.08.2022**

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжение терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) до 6 мес и наблюдение у гематолога.

**26.09.2022**

Проведено обследование мальчика в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей. Данные коагулограммы в пределах референсных значений. Уровень протеина S



**Рис. 5.** Исход первичного геморрагического элемента через 4 мес

**Fig. 5.** Outcome of primary hemorrhagic element in 4 months



поднялся до 93%. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене фактора V (мутация Лейден) R534Q G>A (гетерозигота), а также полиморфизм в гене фибриногена FGB455 G>A (гетерозигота).

#### Клинический диагноз

D68.5 Фульминантная пурпура. Приобретенный дефицит протеина S. Вторичная коагулопатия. Тромбоз вен левой верхней и нижних конечностей.

#### Прогноз

Без должного лечения и наблюдения у специалистов прогноз неблагоприятный.

#### Временная шкала

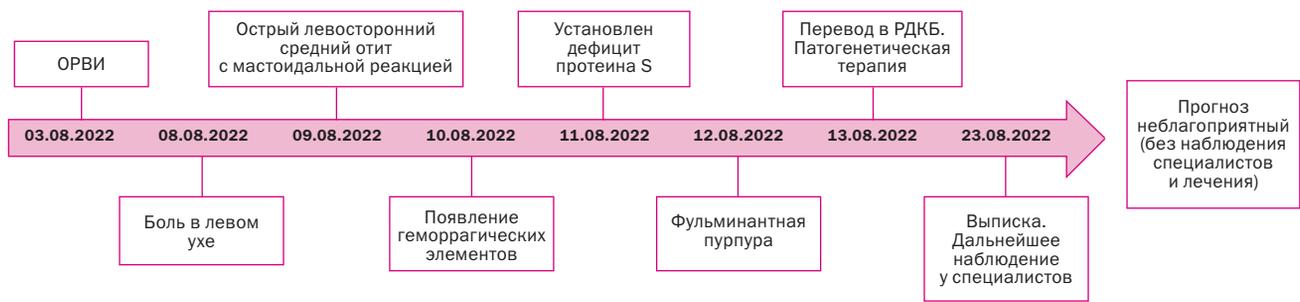
Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента М. представлены на рис. 6.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Purpura fulminans является опасным для жизни заболеванием, в результате которого возникает ДВС-синдром. Вероятность летального исхода от данного заболевания без патогенетической терапии достаточно высока. Для дефицита протеина С существует патогенетическая терапия препаратом Сепротин. В этом препарате используется концентрат протеина С. Для лечения дефицита протеина S не существует очищенного концентрата. Используются плазма и антикоагулянтная терапия. Поэтому в данном случае патогенетическая терапия — это СЗП, криопреципитат и низкомолекулярные гепарины.

В данном клиническом примере представлен случай постинфекционной (идиопатической) формы ФП у мальчика 3 лет. Данное состояние развилось на 7-й день после начала инфекционного заболевания. Вероятно, развитие идиопатической ФП произошло из-за транзитного дефицита протеина S на фоне образования перекрестно-реагирующих антител к протеину S после заражения инфекционным агентом.

В своей статье J.J. Thompson и соавт. [5] рассказывают о похожем случае дефицита протеина S: девочка 3 лет заболела ветряной оспой, на 6-й день появилась сыпь на ногах с развитием ФП. Они предположили, что у пациентки выработались аутоантитела IgG к протеину S. Авторы основывают свои предположения на гипотезе, что между антигенами вируса ветряной оспы и протеином S может существовать мимикрия, что ведет к появ-



**Рис. 6.** Пациент М.: ключевые события течения заболевания  
**Fig. 6.** Patient M.: clinical course and key events

лению аутоантител к протеину S. Эти антитела приводят к увеличению выведения протеина S из системы кровообращения, что снижает его уровень и активность противосвертывающей системы [5].

В мировой литературе описаны похожие случаи ФП [5, 9]. Развитие заболевания происходило на 6–7-й день после проявления первых признаков инфекционного процесса. Возраст пациентов составлял 3 и 5 лет. Проявления геморрагических элементов были на коже ног. Имелся дефицит протеина S.

Все возможные случаи развития ФП должны быть своевременно диагностированы с использованием расширенной панели тестов для оценки состояния системы гемостаза, противосвертывающей системы, уровня острофазных белков, молекулярно-генетических, иммунологических и инструментальных методов исследования. Важно не ограничивать диагностический поиск «скрининговыми» исследованиями. Необходимо привлекать к диагностическому процессу различных специалистов: педиатра, гематолога, инфекциониста, невролога, хирурга, генетика. Мультипрофессиональный персонализированный подход играет важную роль в своевременной диагностике патологических состояний у детей.

Своевременное назначение патогенетической терапии позволит стабилизировать тяжелое состояние, предотвратить развитие сосудистых катастроф и инвалидизацию пациентов в дальнейшем.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие тромботических событий у детей в настоящее время не является редким состоянием. Однако идиопатическая форма ФП — редкое аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие инфекционного процесса, в результате которого образуются перекрестно-реагирующие антитела к протеину S, что приводит к тромботическим событиям. Данное состояние пациента является сложным для диагностики и может привести к неправильному итогу весь диагностический поиск. Дифференциальная диагностика и лечение должны быть быстрыми и точными, так как развитие ФП происходит за считанные часы. Поэтому мультидисциплинарный подход является необходимым для лечения и положительного исхода заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Суворова А.В., Дорохов Н.А., Малюга О.М. Purpura fulminans: возможности диагностики и эффективной терапии // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2013. — № 4. — С. 70. [Suvorova AV., Dorokhov NA, Malyuga OM. Purpura fulminans: possibilities of

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие получено от родителей пациента.

### INFORMED CONSENT

Informed Consent was obtained from the patient's parents.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Гордеева О.Б. — обзор научных публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Доброток А.В. — сбор данных, проведение анализа данных, внесение правок.

Селимзянова Л.Р. — внесение правок, коррекция рукописи.

Деева В.А. — написание текста рукописи, сбор данных.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordeeva — data analysis, manuscript writing and editing, approval of the final version.

Albina V. Dobrotok — data collection and analysis, manuscript editing.

Liliia R. Selimzianova — manuscript editing and correcting.

Valeria A. Deeva — data collection and manuscript writing.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Не указан.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

**О.Б. Гордеева**

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**А.В. Доброток**

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

**Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**В.А. Деева**

<https://orcid.org/0000-0002-2738-4062>

2. Levin M, Eley B, Faust SN, et al. Lightning purple. In: *Harper's Textbook on Pediatric Dermatology*. Hoeger P, Kinsler V, Yan

- A, et al., eds. John Wiley & Sons Ltd.; 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch146>
3. Uttam KG. Purpura Fulminans. *The Child and Newborn*. 2020;24(1-2):30–32.
4. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008;14(6):1222–1228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>
5. Thompson JJ, Ritter A, Hunt BJ. Novel management of post varicella purpura fulminans owing to severe acquired protein S deficiency. *Blood Clotting and Fibrinolysis*. 2010;21(6):598–600. doi: <https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e32833c2b52>
6. Colling ME, Bendapudi PK. Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32(2):69–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2017.10.001>
7. 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. — Т. 4. — № 2. — С. 24–33. [Koltunov IE, Keshishyan RA, Petrov MA, et al. Surgical treatment of wound defects in fulminant purpura. *Wounds and wound infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2017;4(2):24–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2017-4-2-24-33>]
8. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acraly distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). *Clin Dermatol*. 2017;35(1):68–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.09.013>
9. Samman K, Le CK, Michon B. An atypical case of idiopathic lightning purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(8):479–481. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002497>
10. Сироткина О.В., Улитина А.С., Колегова М.В. и др. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови // Российский журнал персонализированной медицины. — 2022. — Т. 2. — № 1. — С. 35–42. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42> [Sirotkina OV, Ulitina AS, Kolegova MV, et al. Risks of thrombosis: genotype and phenotype of blood coagulation factor V. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(1):35–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42>]
11. Гордеева О.Б., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С. и др. Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты // Педиатрическая фармакология. — 2022. — Т. 19. — № 4. — С. 326–335. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444> [Gordeeva OB, Vashakmadze ND, Karaseva MS, et al. Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):326–335. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>]
12. Подсвинова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А. и др. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64. — № 3. — С. 82–86. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-82-86> [Podsvirova EV, Balakireva EA, Romanova TA, et al. Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):82–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-82-86>]

Статья поступила: 21.01.2022, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2022, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [**Olga B. Gordeeva**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

**Доброток Альбина Витальевна** [**Albina V. Dobrotok**, MD]

**Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н. [**Liliya R. Selimzyanova**, MD, PhD]; **e-mail:** lylisir@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

**Деева Валерия Александровна** [**Valeria A. Deeva**]; **e-mail:** deevaler@yandex.ru