

Сложности диагностического поиска и дифференциальной диагностики у ребенка с синдромом Германски – Пудлака 3 типа

Кулагин А.С.¹, Ионова С.А.¹, Жмурова-Кривенцова А.А.¹, Кадышев В.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1)

Резюме

Введение. Синдром Германски – Пудлака (СГП) 3 типа – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся преимущественно глазокожным альбинизмом и качественными дефектами тромбоцитов, прочие клинические проявления, свойственные для других типов СГП (интерстициальный фиброз легких и гранулематозный колит при типах 1, 2, 4 и иммунодефицит при типах 2 и 10), отсутствуют. Обычно геморрагические проявления при СГП 3 типа ограничиваются кожно-слизистым синдромом, тогда как развитие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), по данным литературы, является не характерным и требует более глубокого анализа.

Цель. Представить клиническое наблюдение ребенка с СГП 3 типа и рецидивирующим ЖКК, продемонстрировать сложности дифференциальной диагностики и обосновать необходимость мультидисциплинарного подхода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациента 8 лет с генетически подтвержденным СГП 3 типа, включая данные эндоскопических, лучевых и гемостазиологических методов.

Результаты. У пациента с ранее известным дефектом тромбоцитов развились два эпизода тяжелого ЖКК с падением гемоглобина до 77 г/л, потребовавшие гемотрансфузий. Пациент был всесторонне обследован

по профилю гастроэнтерологии и гематологии. При капсульной эндоскопии выявлены ангиодисплазии подвздошной кишки, однако определить их как однозначные причины кровотечений на момент обследования было невозможно. По результатам обследования однозначной причины кровотечения выявлено не было, в связи с чем были сформулированы три гипотезы, объясняющие клиническое течение заболевания: сочетание мутаций в гене *HPS3* приводит к более тяжелому течению геморрагического синдрома; невыполнение рекомендаций врачей, нарушение питания и режима приводит к более тяжелому течению геморрагического синдрома; первичные дефекты тромбоцитов усугубляют течение структурных дефектов кишечника.

Заключение. Несмотря на описанные в литературе легкие гематологические проявления СГП3, нужно проявлять настороженность в отношении возможного более тяжелого течения заболевания, в том числе кровотечения из органов ЖКТ. Необходимы активный поиск и исключение структурных сосудистых аномалий и воспалительных изменений ЖКТ, а дифференциальная диагностика требует междисциплинарного взаимодействия и повторного пересмотра инструментальных данных. Более активное накопление данных поможет сравнить клиническое течение при разных генетических вариантах и определить варианты, ассоциированные с наиболее тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: синдром Германски – Пудлака 3 типа, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоцитопатия, капсульная эндоскопия, ангиодисплазия, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Кулагин А.С., Ионова С.А., Жмурова-Кривенцова А.А., Кадышев В.В., Зинченко Р.А. Сложности диагностического поиска и дифференциальной диагностики у ребенка с синдромом Германски – Пудлака 3 типа. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2026; 4 (2): 71–78. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-71-78.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

✉ Кулагин Александр Сергеевич, аспирант лаборатории генетической эпидемиологии; email: filet00@mail.ru, Researcher ID WoS – NK0-6840-2025, <https://orcid.org/0009-0006-5097-7970>, Author ID RSCI – 1330773.

Ионова Софья Айдаровна, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; email: sofya.aydarovna.g@gmail.com, ACG-7231-2022, Author ID Scopus – 57670369600, Author ID RSCI – 1101354, <https://orcid.org/0000-0002-1326-8706>.

Жмурова-Кривенцова Алиса Анатольевна, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; email: alice.kriventsova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8257-2680>.

Кадышев Виталий Викторович, д.м.н., заведующий отделением офтальмогенетики, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, офтальмолог высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, куратор по наследственным глазным болезням РФ; email: vila2003@mail.ru, Researcher ID WoS – U-2144-2017, Author ID Scopus – 36084354100, Author ID RSCI – 988135, <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>.

Зинченко Рена Абульфазовна, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга, врач-генетик; email: renazinchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>, SCOPUS ID: 6603422100, WoS Researcher ID: A-9554-2016, RSCI ID: 93625.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Госзадание Министерства науки и высшего образования

Благодарности.

Авторы выражают благодарность врачам и медицинскому персоналу ГБУЗ МО «Детский клинический центр имени Л.М. Рошала» и ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» г. Владивостока за содействие в сборе клинических данных.

✉ Alexander S. Kulagin, postgraduate Student of the Laboratory of Genetic Epidemiology; email: filet00@mail.ru, Researcher ID WoS – NK0-6840-2025, <https://orcid.org/0009-0006-5097-7970>, Author ID RSCI – 1330773.

Sofya A. Ionova, researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology, Researcher ID WoS; email: sofya.aydarovna.g@gmail.com, ACG-7231-2022, Author ID Scopus – 57670369600, Author ID RSCI – 1101354, <https://orcid.org/0000-0002-1326-8706>.

Alice A. Jmurova-Kriventsova, researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology; email: alice.kriventsova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8257-2680>.

Vitaly V. Kadyshchev, MD, Head of the Department of Ophthalmogenetics, leading researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology, ophthalmologist of the highest qualification category, Head of the Department of Ophthalmogenetics, Head of the Scientific and Clinical Center for Genetics of Eye Diseases, Curator of Hereditary Eye Diseases of the Russian Federation; email: vila2003@mail.ru, Researcher ID WoS – U-2144-2017, Author ID Scopus – 36084354100, Author ID RSCI – 988135, <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>.

Rena A. Zinchenko, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Health Organization, Public Health and Medical Genetic Monitoring, Geneticist; email: renazinchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>, SCOPUS ID: 6603422100, WoS Researcher ID: A-9554-2016, RSCI ID: 93625.

Conflict of Interest Statement. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding. State assignment of the Ministry of Science and Higher Education.

Acknowledgements.

The authors express their gratitude to the physicians and medical staff of the Children's Clinical Center named after L.M. Roshal and the Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, for their assistance in collecting clinical data.

CLINICAL CASE

Difficulties in diagnostic search and differential diagnosis in a child with Hermansky – Pudlak syndrome type 3

A.S. Kulagin¹, S.A. Ionova¹, A.A. Jmurova-Kriventsova¹, V.V. Kadyshchev¹, R.A. Zinchenko¹

¹ Research centre of medical genetics (Moskvorechye 1 st., Moscow, 115522, Russia)

Abstract

Introduction. Type 3 Hermansky-Pudlak syndrome (GFS) is a rare autosomal recessive disease characterized mainly by oculocutaneous albinism and platelet quality defects; other clinical manifestations characteristic of other types of GFS (interstitial pulmonary fibrosis and granulomatous colitis in types 1, 2, 4 and immunodeficiency in types 2 and 10) are absent. Usually, hemorrhagic manifestations in type 3 GFS are limited to the skin-mucosal syndrome, whereas the development of severe gastrointestinal bleeding, according to the literature, is not typical and requires a more in-depth analysis.

Goal. To present a clinical case of a child with type 3 GST and recurrent GCC, demonstrate the difficulties of differential diagnosis, and justify the need for a multidisciplinary approach.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical documentation of an 8-year-old patient with genetically confirmed type 3 GST, including data from endoscopic, radiation, and hemostasis methods, was performed.

Results. A patient with a previously known platelet defect developed two episodes of severe GCC with a drop in hemoglobin to 77 g/L, requiring blood transfusions. The patient was comprehensively examined in the field of gastroenterology and hematology. Capsule

endoscopy revealed angiodysplasia of the ileum, but it was impossible to determine them as unambiguous causes of bleeding at the time of examination. According to the results of the examination, no unambiguous cause of bleeding was identified, and therefore three hypotheses were formulated explaining the clinical course of the disease: 1- a combination of mutations in the HPS3 gene leads to a more severe course of hemorrhagic syndrome; 2- failure to follow doctors' recommendations, eating disorders and regimen leads to a more severe course of hemorrhagic syndrome; 3- primary defects platelets worsen the course of intestinal structural defects.

Conclusion. Despite the mild hematological manifestations of SGP3 described in the literature, caution should be exercised regarding the possible more severe course of the disease, including bleeding from the gastrointestinal tract. It is necessary to actively search for and exclude structural vascular anomalies and inflammatory changes in the gastrointestinal tract, and differential diagnosis requires interdisciplinary interaction and a re-revision of instrumental data. A more active accumulation of data will help to compare the clinical course with different genetic variants and identify the variants associated with the most severe course of the disease.

Keywords: Hermansky – Pudlak syndrome type 3, gastrointestinal bleeding, thrombocytopathy, capsule endoscopy, angiodysplasia, differential diagnosis.

For citation: A.S. Kulagin, S.A. Ionova, A.A. Jmurova-Kriventsova, V.V. Kadyshchev, R.A. Zinchenko. Difficulties in diagnostic search and differential diagnosis in a child with Hermansky – Pudlak syndrome type 3. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2026; 4 (2): 71–78. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-71-78.

Введение

Синдром Германски – Пудлака (Hermansky – Pudlak syndrome, HPS) относится к группе редких аутосомно-рецессивных заболеваний, в основе которых лежит нарушение биогенеза и транспорта лизосомальных органелл, включая плотные гранулы тромбоцитов, меланосомы и при некоторых типах ламеллярные тельца альвеолярных макрофагов [1]. Клинически СГП характеризуется основной триадой: глазокожным альбинизмом, нарушением агрегации тромбоцитов (тромбоцитопатией) и при определенных генотипах (типы 1, 2, 4) встречаются гранулематозный колит, фиброз легких, а также иммунодефицитные состояния и неврологические нарушения (тип 2 и 10) [2]. Тип 3, ассоциированный с мутациями в гене HPS3, традиционно считается более легким вариантом: глазокожный альбинизм выражен умеренно, тромбоцитопатия проявляется в основном кожно-слизистыми кровотечениями (экхимозы, длительные кровотечения после удаления зубов, травм), а риск легочного фиброза и колита минимален [3]. Однако развитие жизнеугрожающего желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) у таких пациентов может быть нетипичным вследствие малоизученности и индивидуальных особенностей пациента и требует дополнительного обследования с обязательным исключением возможных структурных сосудистых или воспалительных патологий ЖКТ.

В основе дифференциальной диагностики ЖКК при наследственных нарушениях тромбоцитарного гемостаза лежит фундаментальное противоречие: является ли кровотечение следствием собственно гемостазиологического дефекта или же оно обусловлено самостоятельным заболеванием ЖКТ, таким как ангиодисплазии, дивертикулы, артериовенозные мальформации, язвенная болезнь или болезнь Крона. Однако ошибочная недооценка клинической вариабельности СГП может привести к избыточным госпитализациям, длительным обследованиям без значимого результата, которые затягивают помощь, а также приводят к снижению комплаентности семьи к лечению. В связи с этим в обследовании пациентов с СГП любого типа, в том числе с легкими клиническими проявлениями (СГП3), необходимо балансировать между диагностической настороженностью в отношении органической патологии ЖКТ и клинически обоснованным ограничением инвазивных, длительных и ресурсозатратных обследований, если тяжесть и характер кровотечения могут объясняться проявлениями основного гемостазиологического дефекта.

Стоит отметить, что не менее значимым, чем диагностический поиск, является анализ поведенческой стратегии пациента и его семьи: при

врожденных нарушениях гемостаза любые травматические воздействия, диетические погрешности и особенно несвоевременный прием гемостатических препаратов многократно увеличивают риск развития и прогрессирования жизнеугрожающих состояний. Именно поэтому формирование у пациента и его окружения навыков безопасного поведения, экстренной самопомощи, работа с комплаентностью и донесение важности строгого следования врачебным предписаниям должно рассматриваться как неотъемлемая часть лечебно-профилактической программы [4].

Согласно доступным литературным данным, точное количество пациентов с синдромом Германски – Пудлака 3 типа (СГП3) в мире не установлено. Основное число выявленных случаев СГП3 связано с эффектом основателя в популяции Пуэрто-Рико. В центральных регионах острова распространенность может достигать 1 : 1515 человек, в среднем по всему острову этот показатель оценивается как 1 : 27 777 человек [5]. За пределами Пуэрто-Рико в мировой литературе описано около 42 случаев [6].

Цель

Представить клиническое наблюдение ребенка с генетически подтвержденным синдромом Германски – Пудлака 3 типа и рецидивирующим тяжелым желудочно-кишечным кровотечением, продемонстрировать трудности дифференциальной диагностики этого состояния и обосновать необходимость мультидисциплинарного подхода с участием гематологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов и специалистов по лучевой диагностике.

Материалы и методы

Проведены клинический осмотр и ретроспективный анализ полной медицинской документации пациента, включающей выписные эпикризы трех госпитализаций в федеральный и краевой центры, консультативные заключения пяти узких специалистов (гематолога, гастроэнтеролога, невролога, офтальмолога, дерматолога).

Лабораторные методы включали общий анализ крови, коагулограмму с определением фибриногена по Клауссу, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, ристоцетинкофакторной активности, фактора Виллебранда, а также биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ферритин, железо, общая железосвязывающая способность), ПЦР-диагностику вирусных гепатитов и иммунохроматографическое исследование кала на скрытую кровь. Инструментальные методы включали эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), видеоколоноскопию, видео-

капсульную эндоскопию тонкой кишки, мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, КТ-виртуальную колоноскопию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Генетическое обследование включало полное секвенирование экзона с последующим анализом сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру в Медико-генетическом научном центре.

Результаты

Пациент, мальчик 8 лет, с рождения имел признаки глазок кожного альбинизма: светлые волосы, бледную кожу, карие радужки с частичной пигментацией, а также горизонтально-ротаторный нистагм, гипоплазию фовеа, сложный гиперметропический астигматизм и содружественное косоглазие. С шестимесячного возраста мать отмечала появление экхимозов на конечностях и петехиальной сыпи, а после удаления двух молочных зубов имело место длительное, но необильное подкравливание из области вмешательства (прожилки крови в слюне).

В 2024 году пациент обратился в специализированный центр наблюдения за пациентами с альбинизмом, где было рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики для исключения синдромальных форм альбинизма (в том числе СГП). Было проведено полное секвенирование экзона, по результатам выявлены описанные ранее варианты в гене *HPS3* (NM_032383.3): с.1189C > T (p.Arg397Trp) в экзоне 6 и с.1870G > T (p.Glu624Ter) в экзоне 10. Варианты были классифицированы как патогенный и вероятно патогенный соответственно, а также было рекомендовано определить положение вариантов. Было проведено исследование сегрегации (исследование по Сэнгеру трио). Вариант с.1189C > T выявлен у здоровой матери, вариант с.1870G > T выявлен у здорового отца. Таким образом, было подтверждено транс-положение вариантов и выставлен диагноз синдрома Германски – Пудлака 3 типа.

Первый эпизод тяжелого желудочно-кишечного кровотечения развился в июне 2025 года. Со слов матери, накануне на фоне погрешности в диете у ребенка возникла однократная обильная рвота съеденной пищей темного цвета. В течение дня жалоб не было, однако вечером развилась повторная рвота. Ребенку не были даны назначенные при эпизодах кровотечений гемостатики. Позднее мать пациента отметила темный оформленный стул (самостоятельно принимали активированный уголь), и через некоторое время у ребенка произошло синкопе. Бригадой скорой медицинской помощи пациент был доставлен в инфекционное отделение

районной больницы г. Химки, откуда в связи с тяжелой анемией переведен в федеральный центр. При поступлении уровень гемоглобина составил 77 г/л, эритроцитов – $2,94 \times 10^{12}/л$, гематокрита – 24,5% при лейкоцитозе $14 \times 10^9/л$ и нормальном количестве тромбоцитов. В коагулограмме обращало на себя внимание снижение фибриногена по Клауссу до 1,4 г/л (при норме 2,0–4,0 г/л), тогда как АЧТВ, протромбиновое время и тромбиновое время оставались в пределах референсных значений, а биохимический анализ крови показал нормальный уровень АЛТ, АСТ и билирубина.

Инструментальное обследование в федеральном центре включало несколько этапов. При проведении ЭГДС данных за активное кровотечение получено не было, выявлены неэрозивный рефлюкс-эзофагит и эритематозная гастропатия. На видеокколоноскопии в нисходящей ободочной кишке у селезеночного изгиба визуализирован фиксированный тромб-сгусток вишневого цвета с вялым подтеканием светлой крови, а после отмывания – поверхностный скарификат слизистой оболочки линейной формы длиной 1 см, на который была наложена эндоскопическая клипса с достижением гемостаза. Видеокапсульное исследование тонкой кишки продемонстрировало подслизистое образование в двенадцатиперстной кишке размером 3–4 мм округлой формы с депрессией на верхушке (вероятнее всего, мелкое дивертикулородное образование или мантийная дисплазия), а также ангиодисплазии в терминальном отделе подвздошной кишки размером 1 мм и $2 \times 0,5$ мм на 98 и 100% прохождения. После трансфузии эритроцитарной массы уровень гемоглобина стабилизировался на уровне отметки 95 г/л, и пациент был выписан.

После эпизода кровотечения пациент был консультирован гематологом, который предположил, что развитие профузного ЖКК может возникнуть не только из-за качественного дефекта тромбоцитов, в связи с чем рекомендовано продолжить обследование в хирургическом или гастроэнтерологическом стационаре. В плановом порядке через месяц после первого кровотечения пациент был госпитализирован в гематологическое отделение краевой больницы по месту жительства для дообследования по поводу тромбоцитопатии и гипофибриногенемии. При повторном лабораторном контроле уровень фибриногена сохранялся сниженным, составив 1,1 г/л, тогда как АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, ристоцетин-кофакторная активность (126,6%) и фактор Виллебранда (105,4%) находились в пределах нормы. Обращало на себя внимание снижение ферритина до 19,83 нг/мл (норма 30–140 нг/мл) при нормальном уровне железа сыворотки, что свидетельствовало о латентном железодефиците.

Иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь дало положительный результат, однако при повторном исследовании через четыре дня кровь не обнаружена. Выполненная во время госпитализации МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием патологических изменений не выявила. За время этой госпитализации эпизодов кровотечения не отмечалось.

Через пять месяцев от первого кровотечения мать вновь заметила у ребенка черный стул, скудный и однократный, а на следующий день повторился черный оформленный стул, что послужило причиной повторной госпитализации. Из анамнеза выяснилось, что ранее назначенные гемостатики не принимались. При поступлении уровень гемоглобина составил 100 г/л, в динамике снизившись до 95 г/л, эритроцитов – $3,46 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов – $248 \times 10^9/л$. В коагулограмме отмечено снижение фибриногена до 1,3–1,7 г/л. Кал на скрытую кровь вновь дал положительный результат. Повторная ЭГДС выявила лишь поверхностную гастропатию, а КТ-виртуальная колоноскопия показала лимфофолликулярную гиперплазию терминального отдела подвздошной и толстой кишки. За время госпитализации на фоне приема гемостатической терапии кровотечения не повторялись. В ходе дальнейшего наблюдения в течение шести месяцев после второго кровотечения состояние оставалось стабильным, рецидива не было.

Обсуждение

Таким образом, при обследовании пациента с генетически подтвержденным синдромом Германски – Пудлака 3 типа выявлены два эпизода тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, требовавшие гемотрансфузии. Несмотря на наличие тромбоцитопатии и стойкой гипофибриногемии (уровень фибриногена 1,0–1,4 г/л), профузные кровотечения из ЖКК потребовали исключения структурных изменений как причины кровотечений. Это привело к расширению диагностического поиска для обнаружения дополнительных источников, способных выступить причиной развития ЖКК. Одним из возможных источников могли бы быть ангиодисплазии терминального отдела подвздошной кишки, обнаруженные при капсульной эндоскопии. Эти мелкие сосудистые мальформации у здоровых людей обычно протекают бессимптомно, однако на фоне тромбоцитопатии и гипофибриногемии могут являться критическим источником рецидивирующих кровотечений [7]. Технические возможности капсульной эндоскопии не позволяют провести лечебное воздействие, а топическая диагностика таких мелких поражений для последующей эндоскопической

коагуляции или хирургической резекции крайне затруднена [8]. Лимфофолликулярная гиперплазия, выявленная при КТ-колоноскопии, также может сопровождаться повышенной ранимостью слизистой и провоцировать кровотечение у пациентов с гемостазиологическими нарушениями [9].

Особого обсуждения заслуживает гипофибриногемия, выявленная у данного пациента. Снижение уровня фибриногена до 1,0–1,4 г/л не является типичным для СГП и может представлять собой случайное сочетание с наследственной гипофибриногемией (мутации в генах *FGB*, *FGG*) либо быть следствием хронической кровопотери [10].

Важно отметить, что на догоспитальном этапе пациент не получал назначенных гематологом гемостатических препаратов из подгруппы ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота из расчета 50–100 мг/кг каждый час), необходимых при признаках начала кровотечения из ЖКТ при СГП. Кроме того, в анамнезе обращают на себя внимание эпизоды погрешностей в диетическом питании и нарушения принципов охранительного режима.

Оба выявленных у описанного нами пациента варианта в гене *HPS3* (с.1189C > T (p.Arg397Trp), VCV000004613, и с.1870G > T (p.Glu624Ter), VCV000812964) ранее регистрировались в базе данных ClinVar как патогенные при синдроме Германски – Пудлака 3 типа по отдельности [11]. Однако, по данным литературы, их сочетание в компаунд-гетерозиготном состоянии у одного пациента не описано. В опубликованных случаях *HPS3* зафиксированы иные генетические варианты: компаунд-гетерозиготные с.1457G > A и с.1813G > T, компаунд-гетерозиготные с.65C > G и с.1193G > A, гомозиготная с.2887G > T (p.E963*), а также сочетание с.1163 + 1G > A с крупной делецией [3, 12–14].

Таким образом, представленное сочетание генетических вариантов является новым и ранее не описанным в научной литературе. Не исключается фактор влияния данных вариантов на утяжеление клинической картины.

Заключение

Цель демонстрации данного клинического случая – показать трудность дифференциальной диагностики рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения и описать клиническую вариабельность симптомов у ребенка с редкой наследственной патологией – синдромом Германски – Пудлака 3 типа. Несмотря на описанные гематологические нарушения при СГП3, тяжелые рецидивирующие кровотечения из ЖКТ не стоит однозначно связывать с нарушением гемостаза, требуется глубокий анализ всех возможных

патогенетических путей при данном синдроме и исключение возможных сопутствующих структурных аномалий.

Учитывая вышесказанное, были сформулированы четыре гипотезы, объясняющие клиническое течение заболевания: сочетание мутаций в гене HPS3 приводит к более тяжелому течению геморрагического синдрома; нетипичное течение синдрома Германски – Пудлака 3 типа у данного пациента на фоне несоблюдения охранительного режима и лечебных мероприятий при эпизодах кровотечений; первичные дефекты тромбоцитов усугубляют течение структурных дефектов кишечника; наличие других гематологических нарушений (гипофибриногенемии) приводит к усугублению проявления заболевания, в свою очередь, нарушения могут быть как случайным сочетанием двух заболеваний, так и расширением клинического спектра СГПЗ.

В ведении пациентов с СГП необходимо всестороннее участие гематологов, строгое выполнение рекомендаций по терапии, диете и охранительному режиму. При врожденных нарушениях гемостаза любые травмы слизистых оболочек, даже микротравмы, возникающие при употреблении жесткой, острой или грубой пищи, а также при недостаточном пережевывании, создают условия для возникновения кровотечения, которое в условиях тромбоцитопатии и гипофибриногенемии может приобрести затяжной и массивный характер. В тех

случаях, когда на фоне строгого соблюдения всех врачебных назначений рецидивы кровотечений сохраняются, диагностический поиск должен быть продолжен с использованием всего арсенала современных методов визуализации для выявления возможных органических изменений, доступных для целенаправленного хирургического или эндоскопического лечения.

Врачам различных специальностей – гематологам, гастроэнтерологам, педиатрам, хирургам – при ведении пациентов с наследственными нарушениями гемостаза и рецидивирующими кровотечениями следует всегда помнить о возможности сочетания двух патологий: наследственных синдромов, сопровождающихся гемостазиологическими нарушениями, и вторичных сосудистых или воспалительных поражений желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Таким образом, представленное сочетание генетических вариантов является новым и ранее не описанным в научной литературе. Не исключается фактор влияния данных вариантов на утяжеление клинической картины. Только мультидисциплинарный подход, тщательный анализ инструментальных данных в федеральных центрах и строгое следование алгоритмам дифференциальной диагностики позволяют избежать диагностических ошибок.

Участие авторов / Author contribution

Кулагин А.С. – анализ полученных данных, определение лечебной и диагностической тактики, написание статьи.

Ионова С.А. – анализ полученных данных, написание статьи.

Жмурова-Кривенцова А.А. – консультация пациента, определение лечебной и диагностической тактики, написание статьи.

Кадышев В.В. – консультация пациента, определение диагностической и лечебной тактики.

Зинченко Р.А. – общая ответственность, написание статьи.

A.S. Kulagin – analysis of the data obtained, definition of therapeutic and diagnostic tactics, writing an article.

S.A. Ionova – analysis of the data obtained, writing an article.

A.A. Jmurova-kriventsova – Patient consultation, definition of therapeutic and diagnostic tactics, writing an article.

V.V. Kadyshchev – patient consultation, definition of diagnostic and therapeutic tactics.

R.A. Zinchenko – shared responsibility, writing an article.

Список литературы

1. Yong X., Jia G., Yang Q., et al. Cryo-EM structure of the BLOC-3 complex provides insights into the pathogenesis of Hermansky – Pudlak syndrome. *Nat Commun.* 2025 Mar 26; 16 (1): 2967. DOI: 10.1038/s41467-025-58235-1.
2. Introne W., Huizing M., Malicdan M., et al. Hermansky – Pudlak Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
3. Mai J., Zhang Z., Xu B., et al. Case report: Inflammatory bowel disease in Hermansky – Pudlak syndrome type 3 due to novel variant in HPS3. *Front Genet.* 2025 Mar 19; 16: 1465527. DOI: 10.3389/fgene.2025.1465527.
4. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med.* 2013 May 16; 4: 49–56. DOI: 10.2147/JBM.S43734.
5. Torres-Serrant M., Ramirez S., Cadilla C., et al. Newborn screening for hermannsky-pudlak syndrome type 3 in Puerto Rico. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Aug; 32 (6): 448–53. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181e5e1f1.
6. Orphanet. Hermansky – Pudlak syndrome due to BLOC-2 deficiency. Paris: INSERM; 1999. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/231512>
7. Neu B., Moessmer G., Bajbouj M., et al. Risk factors for bleeding from gastrointestinal angiodysplasia: a case-control study in patients with bleeding and non-bleeding angiodysplasia. *Z Gastroenterol.* 2020 Mar; 58 (3): 234–240. English. DOI: 10.1055/a-1068-3014.
8. Leighton, J.A. and Pasha, S.F. (2022). Capsule and small bowel endoscopy. In Yamada's Textbook of Gastroenterology (eds T.C. Wang, M. Camilleri, B.

- Lebwohl, A.S. Lok, W.J. Sandborn, K.K. Wang and G.D. Wu). <https://DOI.org/10.1002/9781119600206.ch119>.
9. Jeffrey Shuhaiber, Larry Jennings, Robert Berger. Nodular lymphoid hyperplasia: a cause for obscure massive gastrointestinal bleeding, *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 40, Issue 4, 2005, Pages E17-E19, ISSN 0022-3468, <https://DOI.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.029>.
 10. Yang Li, Biying Ding, Xuefeng Wang, Qiulan Ding. Congenital (hypo-) dysfibrinogenemia and bleeding: A systematic literature review, *Thrombosis Research*, Volume 217, 2022, Pages 36-47, ISSN 0049-3848, <https://DOI.org/10.1016/j.thromres.2022.07.005>.
 11. Landrum M., Lee J., Benson M., et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 4; 46 (D1): D1062-D1067. DOI: 10.1093/nar/gkx1153
 12. Marek-Yagel D., Abudi-Sinreich S., Macarov M., et al. Oculocutaneous albinism and bleeding diathesis due to a novel deletion in the HPS3 gene. *Front Genet.* 2022 Aug 15; 13: 936064. DOI: 10.3389/fgene.2022.936064.
 13. Boeckelmann, D., Wolter, M., Neubauer, K., et al (2022). Hermansky – Pudlak Syndrome: Identification of Novel Variants in the Genes HPS3, HPS5, and DTNBP1 (HPS-7). *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://DOI.org/10.3389/fphar.2021.786937>.
 14. Pieri L., Linari S., Salvianti F., et al. Impaired platelet function in Hermansky-Pudlak syndrome associated with novel mutations in HPS3, HPS6 and HPS8 genes. *Bleeding Thromb Vasc Biol.* 2024 Nov. 27; 3 (3). Available from: <https://www.btvb.org/btvb/article/view/150>.
 5. Torres-Serrant M., Ramirez S., Cadilla C., et al. Newborn screening for Hermansky – Pudlak syndrome type 3 in Puerto Rico. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Aug; 32 (6): 448–53. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181e5e1f1.
 6. Orphanet. Hermansky – Pudlak syndrome due to BLOC-2 deficiency. Paris: INSERM; 1999-. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/231512>.
 7. Neu B., Moessmer G., Bajbouj M., et al. Risk factors for bleeding from gastrointestinal angiodysplasia: a case-control study in patients with bleeding and non-bleeding angiodysplasia. *Z Gastroenterol.* 2020 Mar; 58 (3): 234–240. English. DOI: 10.1055/a-1068-3014.
 8. Leighton J.A. and Pasha S.F. (2022). Capsule and small bowel endoscopy. In Yamada's Textbook of Gastroenterology (eds T.C. Wang, M. Camilleri, B. Lebwohl, A.S. Lok, W.J. Sandborn, K.K. Wang and G.D. Wu). <https://DOI.org/10.1002/9781119600206.ch119>
 9. Jeffrey Shuhaiber, Larry Jennings, Robert Berger. Nodular lymphoid hyperplasia: a cause for obscure massive gastrointestinal bleeding, *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 40, Issue 4, 2005, Pages E17-E19, ISSN 0022-3468, <https://DOI.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.029>.
 10. Yang Li, Biying Ding, Xuefeng Wang, Qiulan Ding. Congenital (hypo-) dysfibrinogenemia and bleeding: A systematic literature review, *Thrombosis Research*, Volume 217, 2022, Pages 36-47, ISSN 0049-3848, <https://DOI.org/10.1016/j.thromres.2022.07.005>.
 11. Landrum M., Lee J., Benson M., et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 4; 46 (D1): D1062-D1067. DOI: 10.1093/nar/gkx1153.
 12. Marek-Yagel D., Abudi-Sinreich S., Macarov M., et al. Oculocutaneous albinism and bleeding diathesis due to a novel deletion in the HPS3 gene. *Front Genet.* 2022 Aug 15; 13: 936064. DOI: 10.3389/fgene.2022.936064.
 13. Boeckelmann, D., Wolter, M., Neubauer, K., et al (2022). Hermansky – Pudlak Syndrome: Identification of Novel Variants in the Genes HPS3, HPS5, and DTNBP1 (HPS-7). *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://DOI.org/10.3389/fphar.2021.786937>.
 14. Pieri L., Linari S., Salvianti F., Attanasio M., et al. Impaired platelet function in Hermansky – Pudlak syndrome associated with novel mutations in HPS3, HPS6 and HPS8 genes. *Bleeding Thromb Vasc Biol.* 2024 Nov. 27; 3 (3). Available from: <https://www.btvb.org/btvb/article/view/150>.

References

1. Yong X., Jia G., Yang Q., et al. Cryo-EM structure of the BLOC-3 complex provides insights into the pathogenesis of Hermansky – Pudlak syndrome. *Nat Commun.* 2025 Mar 26; 16 (1): 2967. DOI: 10.1038/s41467-025-58235-1.
2. Introne W., Huizing M., Malicdan M., O'Brien K., et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
3. Mai J., Zhang Z., Xu B., et al. Case report: Inflammatory bowel disease in Hermansky – Pudlak syndrome type 3 due to novel variant in HPS3. *Front Genet.* 2025 Mar 19; 16: 1465527. DOI: 10.3389/fgene.2025.1465527.
4. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early

Получена: 15.04.2026

Принята в печать: 12.05.2026