

Н.В. Журкова^{1, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Суханова¹, Г.В. Ревуненков¹, О.Б. Гордеева^{1, 2},
М.В. Егорова¹, Д.С. Овчинников¹, В.В. Кадышев³, Р.А. Зинченко^{3, 4}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

Синдром Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай

Контактная информация:

Журкова Наталия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (903) 118-09-43, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 14.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности, делециями, инсерциями в гене *HPS6*, кодирующем одноименный трансмембранный белок. Заболевание протекает с геморрагическим синдромом, признаками глазокожного альбинизма, в некоторых случаях — с воспалительными заболеваниями кишечника. В связи с редкостью синдрома клиническая картина заболевания, в том числе патология желудочно-кишечного тракта, изучена недостаточно. **Описание клинического случая.** Представляем описание клинического случая пациента с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника. У пациента с диагнозом «глазокожный альбинизм» с 4,5 лет отмечались рецидивирующие кишечные кровотечения, снижение концентрации гемоглобина до 45 г/л; количество тромбоцитов, их средний объем и распределение тромбоцитов по объему оставались в пределах референсных значений. Выявлено незначительное снижение содержания протромбина (по Квику) — до 68% (норма — 70–120%). При исследовании морфологии тромбоцитов выявлено снижение в них количества плотных гранул: менее 3 — 25% тромбоцитов, менее 6 — 64%. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки сосудистой мальформации восходящего отдела поперечной ободочной кишки, а именно значительные изменения диаметра (расширение) и формы сосудов кишечной стенки. При молекулярно-генетическом исследовании (NGS) выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G (p.Leu378Arg) в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*. Этот же вариант в гомозиготном состоянии выявлен у младшей сестры пробанда, у которой также обнаружена сосудистая структура в стенке восходящего отдела поперечной ободочной кишки. **Заключение.** Дифференциальная диагностика синдрома Германского–Пудлака, тип 6, проводится с другими типами этого синдрома, а также с синдромальными и несиндромальными формами глазокожного альбинизма. В связи с редкостью синдрома Германского–Пудлака молекулярно-генетическое подтверждение диагноза целесообразно проводить с помощью методов массового параллельного секвенирования (NGS), в том числе секвенирования экзому.

Ключевые слова: синдром Германского–Пудлака, тип 6, глазокожный альбинизм, тромбоциты, плотные гранулы, геморрагический синдром, мальформация сосудов кишечника

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Суханова Н.В., Ревуненков Г.В., Гордеева О.Б., Егорова М.В., Овчинников Д.С., Кадышев В.В., Зинченко Р.А., Намазова-Баранова Л.С. Синдром Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6S):595–601. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2368

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, вызванное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности, делециями, инсерциями в гене *HPS6*, кодирующем одноименный трансмембранный белок. Последний является компонентом комплекса органелл BLOC2, необходимого для биогенеза связанных с лизосомами органелл — меланосом и плотных гранул в тромбоцитах [1, 2]. Синдром

Германского–Пудлака — это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, которые обусловлены нарушением функции трансмембранных белков, необходимых для функционирования внутриклеточных органелл, связанных с лизосомами (lysosome-related organelles) [3]. Основными клиническими проявлениями данной группы болезней является глазокожный альбинизм, который характеризуется депигментацией волос, кожи, глаз и патологией органов зрения: снижением остроты зрения, нистагмом, светобоязнью и геморра-

гическим синдромом [3]. По данным базы OMIM, в настоящее время выделяют 11 типов (нумерация от 1 до 11) синдрома Германского–Пудлака, обусловленных изменениями в генах *HPS1*, -3, -4, -5, -6, *BLOC1S3*, -5, -6, *AP3B1*, *AP3D1*, *DTNBP1* [4].

Распространенность синдрома Германского–Пудлака составляет 1–9 случаев на 1 млн новорожденных [3, 5]. Максимально высокая распространенность болезни зарегистрирована на северо-западе Пуэрто-Рико (1 : 1800) [3]. Синдром Германского–Пудлака, тип 1, также часто встречается в изолированной горной деревне в Швейцарских Альпах и в Японии. Синдром Германского–Пудлака, тип 3, наиболее распространен (1 : 16000) в центральной части Пуэрто-Рико [3]. Всего к марту 2021 г. зарегистрировано 212 пациентов с патогенными вариантами генов *HPS3*, *HPS5* или *HPS6*, приводящих к недостаточности *BLOC2* [3]. У 20 человек из семьи израильских бедуинов с клиническими проявлениями глазочного альбинизма выявлена делеция c.1065insG в гене *HPS6* в гомозиготном состоянии, им установлен диагноз «синдром Германского–Пудлака, тип 6» [4, 5].

Ген *HPS6* картирован на длинном плече хромосомы 10 в хромосомной области 10q24.3 и состоит из 1 экзона [4]. В настоящее время описано более 45 патогенных нуклеотидных вариантов гена *HPS6*, которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию заболевания и, в частности, геморрагического синдрома [6]. Данные изменения могут наблюдаться в результате дисморфофункциональных нарушений плотных гранул в мегакариоцитарном ростке. У здоровых людей количество плотных гранул в тромбоцитах может варьировать от 3 до 8 в 1 клетке. При этом диаметр тромбоцитов может находиться в пределах 100–300 нм. В свою очередь, малые гранулы формируются в плотных

гранулы, которые содержат такие биоактивные вещества, как аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), антиплазмин, ионы кальция, серотонин. В процессе реализации агрегационной функции тромбоцитов процесс их активации стимулируется высвобождением АДФ в кровяное русло. Следовательно, если наблюдается дефицит плотных гранул, то нормальное функционирование тромбоцитарных функций страдает, что может приводить к развитию геморрагического синдрома [6].

Основные клинические проявления синдрома Германского–Пудлака, тип 6, включают в себя проявления глазочного альбинизма и геморрагического синдрома. У части больных выявляются воспалительные заболевания кишечника по типу болезни Крона [7, 8]. Патология зрительного анализатора включает в себя снижение остроты зрения, нистагм, страбизм, светобоязнь, трансиллюминацию радужки до 3-й степени, гипопигментацию глазного дна, отсутствие фовеального рефлекса, гипоплазию макулы [4, 9, 10]. У пациентов отмечаются светлая, гипопигментированная кожа, светлые волосы, брови, ресницы, частые носовые кровотечения, кровотечения после операций, травм, удаления зубов, меноррагии [3, 6, 7]. Поражение легких у пациентов с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, не описано [11].

Диагностика синдрома Германского–Пудлака, тип 6, осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования, направленного на поиск мутаций в гене *HPS6*. Наиболее часто с этой целью используются метод секвенирования нового поколения (NGS) по панели генов, специфичных для глазочного альбинизма, или метод секвенирования экзона [12]. Дифференциальный диагноз проводится с другими типами синдрома Германского–Пудлака, несиндромальными формами глазочного альбинизма, синдромом Чадека–Хигаши, синдромом

Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natella V. Suhanova¹, Grigori V. Revunenkov¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Maria V. Egorova¹, Dmitriy S. Ovchinnikov¹, Vitaliy V. Kadyshchev³, Rena A. Zhinchenko^{3, 4}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁴ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

Hermansky–Pudlak Syndrome Type 6 Accompanied with Bowel Vascular Malformation: Clinical Case

Background. Hermansky–Pudlak syndrome type 6 is rare hereditary disease caused by pathogenic variants in base sequence, deletions, and insertions in the *HPS6* gene encoding the transmembrane protein of the same name. This disease occurs with hemorrhagic syndrome, oculocutaneous albinism, and inflammatory bowel diseases (in some cases). The clinical picture of the disease, including the gastrointestinal tract pathology, has not been studied completely due to the syndrome rarity. **Clinical case description.** We would like to present the description of clinical case of the patient with Hermansky–Pudlak syndrome type 6 accompanied with bowel vascular malformation. The patient diagnosed with "oculocutaneous albinism" at the age of 4.5 has shown recurrent intestinal bleedings, blood hemoglobin concentration decrease to 45 g/l; platelet count, mean platelet volume and platelet distribution width remained within the reference values. Slight decrease of Quick's value to 68% (normal range 70–120%) was revealed. The study of platelet morphology has revealed a decrease in the number of dense granules: < 3 in 25% platelets, < 6 — in 64%. Ultrasound investigation has revealed signs of vascular malformation in ascending colon: significant changes of diameter (widening) and shape of intestinal wall vessels. Molecular genetic analysis (NGS) has revealed the nucleotide variant c.1133T>G (p.Leu378Arg) in homozygous state in the *HPS6* gene. The same variant in homozygous state was revealed in the younger proband sister who also had vascular changes in the ascending colon wall. **Conclusion.** Differential diagnosis of Germanic–Pudlak syndrome type 6 should be performed with other types of this syndrome as well as with syndrome and non-syndrome forms of oculocutaneous albinism. Molecular genetic confirmation of the diagnosis is suggested via massive parallel sequencing (NGS) methods (exome sequencing included) due to the rarity of Hermansky–Pudlak syndrome.

Keywords: Hermansky–Pudlak syndrome type 6, oculocutaneous albinism, platelets, dense granules, hemorrhagic syndrome, bowel vascular malformation

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Suhanova Natella V., Revunenkov Grigori V., Gordeeva Olga B., Egorova Maria V., Ovchinnikov Dmitriy S., Kadyshchev Vitaliy V., Zhinchenko Rena A., Namazova-Baranova Leyla S. Hermansky–Pudlak Syndrome Type 6 Accompanied with Bowel Vascular Malformation: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S): 595–601. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2368

Гризелли [7, 10]. Лечение заболевания симптоматическое. В настоящее время патогенетическая терапия для данной болезни не разработана [10, 11].

Синдром Германского–Пудлака, тип 6, является редким наследственным заболеванием, которое может приводить к развитию геморрагического синдрома [1, 3, 6]. В мировой литературе клинические описания данного синдрома немногочисленны, в отечественной литературе — отсутствуют. В связи с этим изучение клинических проявлений синдрома у российских пациентов, выраженность геморрагических проявлений, наличие иммунодефицита, поражения легких, воспалительных заболеваний кишечника является актуальным для педиатров, гематологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, генетиков.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент М., мальчик, возраст 7 лет 10 мес, проходил плановое амбулаторное обследование в связи с глазокожным альбинизмом. Жалобы на момент обследования: снижение зрения, нистагм, светобоязнь.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, задержки внутриутробного развития, от первых самостоятельных родов на сроке 39 нед. Масса тела при рождении — 2500 г, длина — 47 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. В раннем неонатальном периоде — физиологическая желтуха. С первых дней жизни наблюдался с диагнозом «ООО 4 мм» с постепенным уменьшением в диаметре.

Анамнез заболевания

В возрасте 1,5 мес ребенок в связи с наличием нистагма осмотрен офтальмологом. Установлен диагноз «глазокожный альбинизм», в связи с чем ребенок проходил регулярное офтальмологическое обследование.

В возрасте 3,5 лет ребенок наблюдался по месту жительства с диагнозом «трещина анального отверстия». При плановом обследовании выявлено снижение концентрации гемоглобина до 62 г/л, в связи с чем получал препарат железа. На фоне лечения концентрация гемоглобина нормализовалась.

В возрасте 4,5 лет у ребенка отмечено появление стула черного цвета, а также снижение гемоглобина до 45 г/л. Пациент был госпитализирован в отделение гематологии для обследования. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлен гастрит антрума, умеренно выраженный дуоденит. При колоноскопии — слизистая оболочка восходящей ободочной, поперечной ободочной кишок пастозна, неярко гиперемирована, сосудистый рисунок смазан, слизистая оболочка сигмовидной кишки блестящая, гиперемирована со значительным усилением сосудистого рисунка, слизистая оболочка прямой кишки отечная, рыхлая, с единичными участками неяркой гиперемии, сосудистый рисунок смазан. Заключение: колит распространенный, умеренно выраженный. По результатам обследования выставлен диагноз: «Анемия смешанной этиологии: железодефицитная, постгеморрагическая». Получал терапию препаратом железа внутримышечно, содержание гемоглобина нормализовалось.

В возрасте 4–5 лет в связи с эпизодами появления крови в стуле ребенок неоднократно проходил обследование в различных региональных и федеральных стационарах. Проводились диагностическая лапароскопия, сцинтиграфия кишечника, исключено наличие

дивертикула Меккеля. Источник кровотечения не выявлен. В возрасте 5 лет у ребенка заподозрен синдром Германского–Пудлака. Методом прямого автоматического секвенирования проведен поиск изменений в 11, 15 и 16-м экзонах гена *HPS1* — патогенных вариантов не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании гена *TYR* патогенный вариант с.650G>A не выявлен.

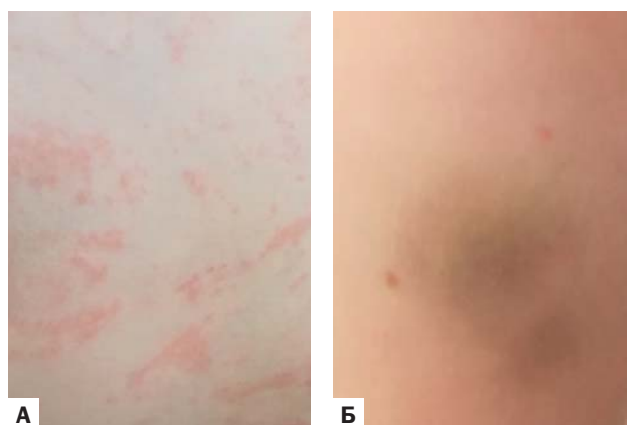
В возрасте 5 лет 8 мес ребенок госпитализирован в отделение хирургии федерального центра, где в последующем был установлен диагноз: «Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное. Врожденная аномалия зрительного анализатора, гипоплазия радужки, горизонтальный нистагм, смешанный астигматизм высокой степени, амблиопия высокой степени, глазокожный альбинизм». Ребенок был впервые осмотрен генетиком. При осмотре: светлая кожа, светлые волосы, узкие глазные щели, нарушение осанки, горизонтальный нистагм, фотофобия. Заподозрен диагноз «синдром Германского–Пудлака». Было назначено молекулярно-генетическое обследование методом NGS — панель генов «клиническое секвенирование экзона». В экзоне 1 гена *HPS6* выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.Leu378Arg. Нуклеотидный вариант ранее не описан. Согласно российскому руководству по интерпретации данных последовательности ДНК, полученных методами массового параллельного секвенирования, этот вариант может являться патогенным [12]. Наличие патогенного варианта гена *HPS6* подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У сестры пробанда, 4 лет, имеющей сходную клиническую картину, также выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*. У родителей пробанда данный нуклеотидный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии.

В возрасте 6,5 лет была проведена видеокапсульная энтероскопия. Обнаружены множественные расширенные венозные сосуды и сплетения: венозные мальформации в тощей и подвздошной кишках, наиболее крупные — в подвздошной кишке.

В возрасте 7 лет рост — 131,5 см, масса тела — 25 кг, индекс массы тела — 15 кг/м². Узкие глазные щели, запавшее переносье, выступающие надбровные дуги, светлые (депигментированные) волосы, брови, ресницы, кожа белого цвета, множественные невусы до

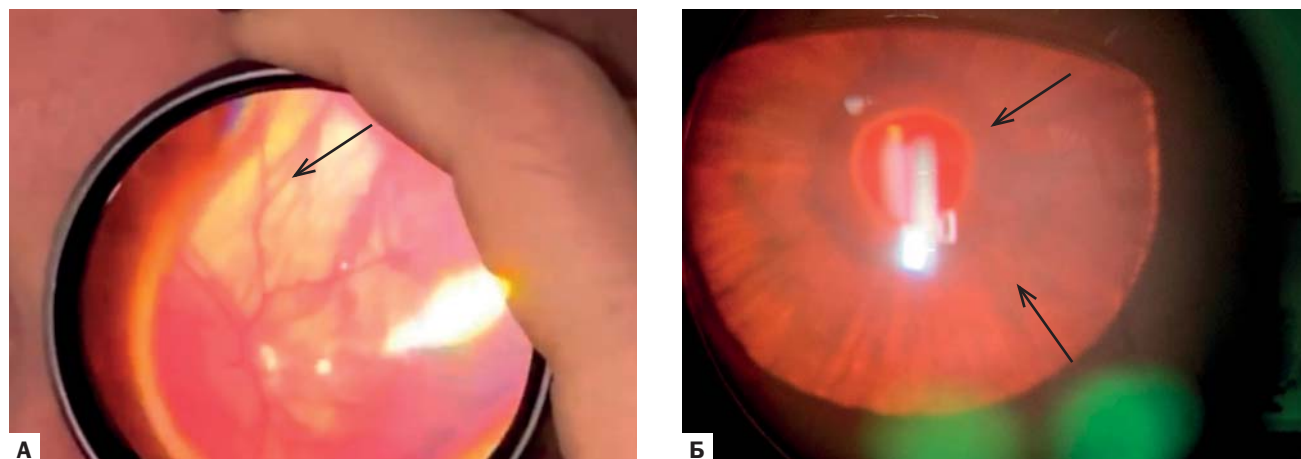
Рис. 1. Кожные проявления у пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака, тип 6

Fig. 1. Skin manifestations in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome type 6



Примечание. А — геморрагические проявления; Б — экхимозы.
Note. А — hemorrhagic events; Б — ecchymoses.

Рис. 2. Глазное дно (офтальмоскопическое обследование) пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака, тип 6
Fig. 2. Fundus of the eye (ophthalmoscopic examination) in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome type 6



Примечание. А — альбиотическое глазное дно с просвечивающимися хороидальными сосудами (стрелка); Б — симптом трансиллюминации радужки (стрелка).

Note. А — albinotic fundus of the eye with translucent choroidal vessels (arrow); Б — iris transillumination (arrow).

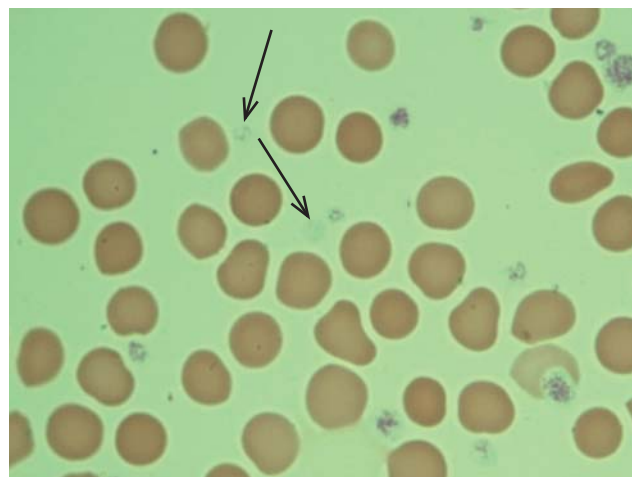
0,5 см в диаметре, расположенные больше на задней поверхности туловища, геморрагические высыпания на коже туловища, множественные экхимозы на конечностях (рис. 1), радужная оболочка глаз серо-коричневого цвета, наблюдается горизонтальный нистагм, страбизм. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отмечены нарушение осанки и умеренный гипермобильный синдром.

По данным офтальмологического обследования в возрасте 8 лет определяются трансиллюминация радужки средней степени интенсивности, гипопигментация глазного дна, отсутствие фовеального рефлекса; снижение остроты зрения до 0,1–0,2; нарушение рефракции — гиперметропия средней степени, сопровождающаяся астигматизмом; горизонтальный нистагм; светобоязнь; снижение чувствительности, нарушения цветового зре-

ния, пространственной контрастной чувствительности. При электрофизиологическом обследовании глаз в том же возрасте выявлено значительное увеличение (по сравнению с нормой) амплитуды а-волны общей ЭРГ и уменьшение латентных периодов а- и б-волн, увеличение латентных периодов и амплитуды а- и б-локальной ЭРГ, уменьшение амплитуды и раздвоение пика P_{100} зрительных вызванных потенциалов. При биомикроскопии в проходящем свете обнаружен симптом трансиллюминации радужки. При офтальмоскопическом исследовании диагностировано малопигментированное (альбиотическое) глазное дно с просвечивающимися хороидальными сосудами (рис. 2). В центральной области не офтальмоскопировалось фовеальное углубление, а следовательно, и фовеальный рефлекс не вызывался, диагностирована фовеальная гипоплазия. Уровень пигментации макулы был снижен, это связано с уменьшением количества пигмента в макуле. Характер зрения монокулярный, чередовался с бинокулярным.

Рис. 3. Морфология тромбоцитов пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Окрашивание по Романовскому, объектив 1000, зум цифровой камеры $\times 2$

Fig. 3. Platelets' morphology in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Romanowsky staining, field lens 1000, digital zoom $\times 2$



Примечание. Стрелками отмечены тромбоциты с содержанием плотных гранул менее 6.

Note. Arrows indicates platelets with number of dense granules < 6.

Лабораторное обследование в возрасте 7 лет

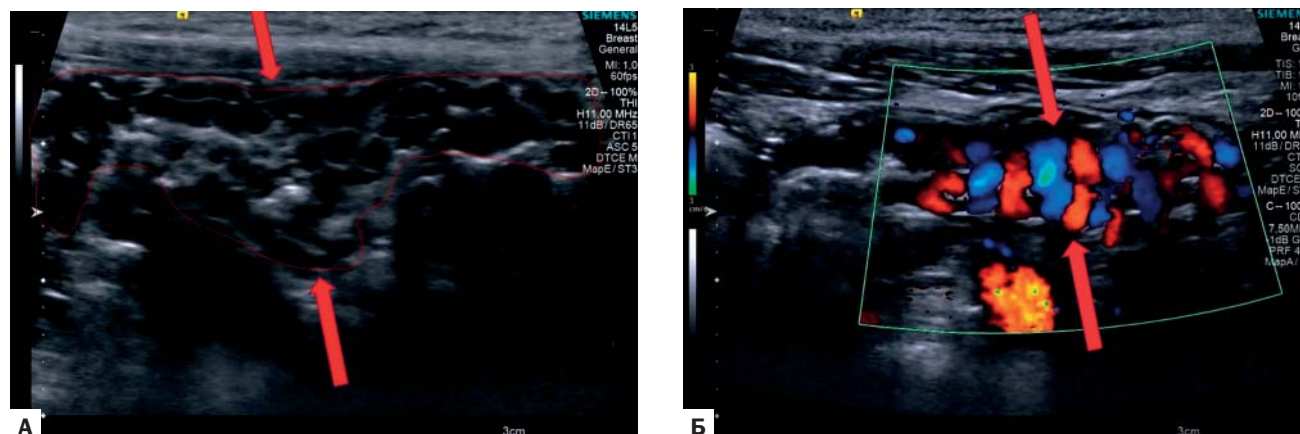
Количество тромбоцитов — $255 \times 10^9/\text{л}$ (норма — 206–369), средний объем тромбоцитов — $9,2 \text{ мкм}^3$ (норма — 6–11), тромбоцитрит — 0,230% (норма — 0,1–1), распределение тромбоцита по объему — 16,7% (норма — 12–18). Количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов также было в пределах референсных значений. Выявлено незначительное снижение протромбина (по Квику) — 68% (норма — 70–120). Агрегация с АДФ составила 56 ЕД (норма — 55–117 ЕД). При морфологическом исследовании тромбоцитов в мазках крови содержание плотных гранул менее 3 выявлено в 25%, менее 6 — в 64%, менее 8 — в 8%, более 8 — в 3% клеток (рис. 3). В норме суммарное количество тромбоцитов с содержанием плотных гранул более 8 должно составлять не менее 70% — в соответствии с референсными данными лаборатории, проводившей исследование.

Инструментальное обследование в возрасте 7 лет

Для ультразвукового исследования брюшной полости была применена методика прицельного осмотра петель кишки линейными датчиками частотой от 8 до 14 МГц.

Рис. 4. Пациент М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Ультразвуковое сканирование в В-режиме (А) и цветное доплеровское картирование расширенных сосудов стенок кишечника (Б)

Fig. 4. Patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Ultrasound investigation in B-scan mode (A) and color doppler imaging of enlarged vessels in intestine walls (Б)



Примечание. Стрелками (А) и контуром (Б) выделены измененные (расширенные) сосуды в стенке кишечника.
Note. Arrows (A) and line (Б) indicate affected (enlarged) vessels in intestine wall.

Исследование проводилось утром, натощак, с последующим осмотром после завтрака. В илеоцекальной области в стенке кишки было выявлено расширение, извитость хода сосудов в подслизистом слое. Диаметр сосудов при осмотре в спокойном состоянии составлял 1,5–1,7 мм. Изменение сосудистого рисунка наблюдалось по всей окружности кишечной стенки. При пробе Вальсальвы (повышение внутрибрюшного давления при задержке дыхания и натуживании) отмечалось нарастание диаметра сосудов до 3 мм (рис. 4А, Б). При исследовании в режиме импульсно-волнового доплера регистрировался низкоскоростной кровоток, максимально до 10 см/с (рис. 5).

После завтрака, по мере заполнения петель содержимым, расправления стенок кишки и усиления перистальтики сохранялась картина расширенных и извитых сосудов в кишечной стенке. Подобные изменения были выявлены в стенке отдельных фрагментов петель поперечной ободочной и нисходящей кишок, однако в меньшей степени по сравнению с илеоцекальной областью. Учитывая, что в норме при ультразвуковом исследовании визуализируются только магистральные ветви брыжеечных сосудов и их основные ветви, а сосуды в подслизистом слое кишечной стенки недостаточно крупного диаметра, чтобы дифференцировать их как отдельное структурное образование, выявленные изменения диаметра и формы сосудов кишечной стенки возможно интерпретировать как диагностически значимые и расценивать как мальформацию.

Пациенту было проведено исследование желудка с акваконтрастированием, позволяющим детально оценить структуру стенок в различных отделах и оценить работу сфинктеров. В результате исследования патологических изменений выявлено не было.

При видеоэндоскопическом исследовании тонкого кишечника диагностировано крупное субсерозное изменение венозных сосудов калибром до 2,5 мм в стенке кишечника.

Сестре пробанда проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дуплексным сканированием, в результате которого диагностирована сосудистая структура в стенке восходящего отдела поперечной ободочной кишки диаметром 1,6–1,7 мм. Кишечные кровотечения у девочки не отмечены.

Клинический диагноз

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 (OMIM #614075). Тип наследования — аутосомно-рецессивный. ОУ альбинизм, ОУ нистагм горизонтальный моторный, гиперметропический астигматизм, сложный тип, амблиопия высокой степени, косоглазие непостоянное содружественное альтернирующее расходящееся. Слабовидение. Венозные мальформации в тощей и подвздошной кишках. Хроническое рецидивирующее кишечное кровотечение.

Прогноз

Прогноз при отсутствии лечения неблагоприятный.

Рис. 5. Пациент М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Исследование кровотока в расширенных сосудах кишечной стенки при пробе Вальсальвы (триплексный режим ультразвукового сканирования)

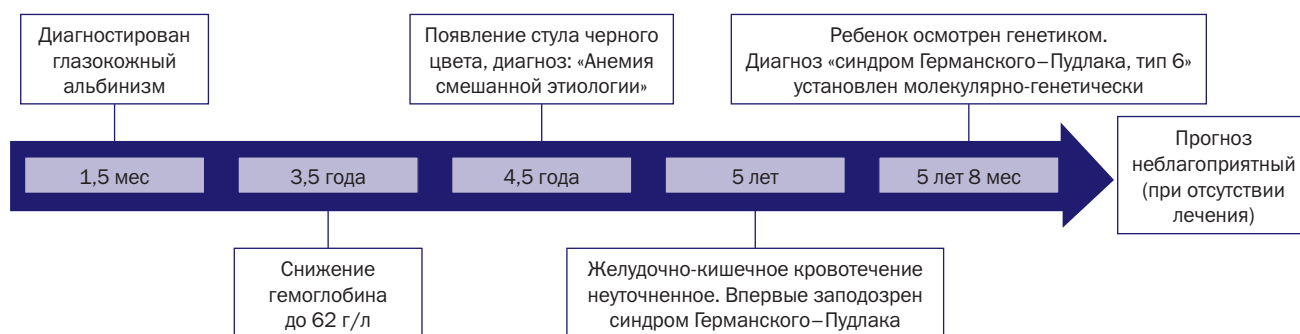
Fig. 5. Patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Blood flow assessment in enlarged vessels in intestine wall at Valsalva test (triplex mode)



Примечание. При исследовании в режиме импульсно-волнового доплера регистрировался низкоскоростной кровоток (отмечено желтым фоном), максимально до 10 см/с.

Note. When examined in the pulse-wave doppler mode, we revealed low-speed blood flow (marked with yellow background) up to 10 cm/s maximum.

Рис. 6. Пациент М. Основные клинические события и прогноз
Fig. 6. Patient M. Major clinical events and prognosis



Временная шкала

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

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими признаками синдрома Германского–Пудлака, тип 6, являются глазокожный альбинизм, геморрагический синдром, склонность к носовым кровотечениям, длительным кровотечениям при повреждении кожи и слизистых оболочек, меноррагии [6]. Воспалительные заболевания кишечника встречаются при различных типах синдрома Германского–Пудлака [7]. В 2019 г. опубликованы результаты анализа историй болезни 261 пациента в возрасте от 1 года до 52 лет, средний возраст манифестации заболевания у которых составил 17 лет, с различными типами синдрома Германского–Пудлака, проходивших обследование в клиническом центре Национальных институтов здоровья США в период с 1995 по 2019 г. [7]. Воспалительные заболевания кишечника выявлены у 37 (14,2%) пациентов, из них 68% — женщины. В возрасте до 18 лет воспалительные заболевания кишечника диагностированы у 20 (54%) человек, из них в 6 случаях болезнь манифестировала в возрасте до 6 лет (у 3 с синдромом Германского–Пудлака, тип 1 — в возрасте от 1 года до 4 лет, у 3 с синдромом Германского–Пудлака, тип 3 — в возрасте 5 лет) [7, 8]. Наиболее часто заболевание кишечника проявлялось болью в животе, диареей, наличием крови в стуле. При морфологическом исследовании трех образцов тканей, полученных после резекции кишечника, выявлены признаки хронических воспалительных изменений, активный криптит, гранулематозные клетки. Синдром Германского–Пудлака, тип 6, был установлен у 7 пациентов, у одного из них выявлено воспалительное заболевание кишечника [7]. В описанном нами клиническом случае субъективных признаков воспалительных заболеваний кишечника не выявлено, как и у 6 пациентов с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, описанных выше [7].

По данным наших наблюдений, у двух российских sibсов с синдромом Германского–Пудлака, тип 1, подтвержденном молекулярно-генетическим исследованием, патологии со стороны желудочно-кишечного тракта не выявлено. У обоих детей отмечались признаки глазокожного альбинизма, множественные экхимозы, у девочек — выраженные длительные носовые кровотечения.

C.G. Nan и соавт. [13] описали 58-летнюю женщину с установленным диагнозом «синдром Германского–Пудлака, тип 6» с выраженным геморрагическим синдромом, тяжелыми меноррагиями и маточными кровотечениями вплоть до госпитализации в отделение интенсивной терапии, также отмечались выраженные

желудочно-кишечные кровотечения [13]. При проведении колоноскопии у женщины диагностированы два полипа небольших размеров, удаление которых привело к развитию кишечного кровотечения. Признаков воспалительного заболевания кишечника не выявлено [13]. При молекулярно-генетическом обследовании у пациентки выявлен ранее не описанный нуклеотидный вариант с.383T>C; p.Val128Ala в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*.

K.J. O'Brien и соавт. [14] описали выраженный геморрагический синдром с эпизодами массивных кровотечений у 32-летнего пациента с гемофилией В, у которого также был диагностирован синдром Германского–Пудлака, тип 6 [14]. Гемофилия В была выявлена у двух троюродных братьев и родного брата пациента, но, в отличие от родственников, у него были обнаружены признаки глазокожного альбинизма, а при электронной микроскопии отсутствовали плотные гранулы в тромбоцитах. При проведении полного секвенирования экзона был выявлен патогенный вариант с.316 G>A (p.Gly106Ser) в гомозиготном состоянии в гене *F9*, кодирующем IX фактор свертываемости крови, и ранее не описанный нуклеотидный вариант с.1114 C>T, приводящий к терминации трансляции p.Arg372* в гомозиготном состоянии в гене *HPS6* [12].

Пациент в описанном нами клиническом случае также длительно проходил обследование в связи с кишечным кровотечением, этиология которого не была установлена, и лишь после дополнительных обследований ему был установлен диагноз сосудистой мальформации кишечника. Наличие сосудистой мальформации кишечника у ребенка и его сестры с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, говорит о необходимости более детального обследования пациентов с данным диагнозом на наличие патологии желудочно-кишечного тракта даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое наследственное заболевание, при котором клинические проявления глазокожного альбинизма выявляются уже в первые месяцы жизни. Часто такие пациенты наблюдаются офтальмологом и узкими специалистами в связи с носовыми кровотечениями или кровотечениями после удаления зубов. Медико-генетическое консультирование с последующим молекулярно-генетическим обследованием пациентов с глазокожным альбинизмом позволит точно диагностировать как несиндромальные, так и синдромальные формы глазокожного альбинизма, к которым относится и синдром Германского–Пудлака, тип 6. Мы считаем, что верификация точного диагноза синдрома Германского–Пудлака позволит своевременно назначить необходимую терапию и снизить риск возникновения

массивных кровотечений при проведении оперативных вмешательств и диагностических обследований, обнаружить болезни желудочно-кишечного тракта и легких на ранних стадиях и предотвратить развитие тяжелых осложнений заболевания, провести медико-генетическое консультирование семей, в которых выявлены пациенты с синдромом Германского–Пудлака.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие от родителей пациента на публикацию фотографий частей тела ребенка не получали, поскольку фотографии не содержат информацию, позволяющую идентифицировать пациента.

INFORMED CONSENT

Patients' parents did not sign informed consent on publication of photos of body parts, thus, photos do not include any information allowing to identify the patient.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

О.Б. Гордеева

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

Н.В. Суханова

<https://orcid.org/0000-0003-4371-775X>

Г.В. Ревуненков

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

В.В. Кадышев

<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Р.А. Зинченко

<https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Huizing M, Pederson B, Hess RA, et al. Clinical and cellular characterisation of Hermansky-Pudlak syndrome type 6. *J Med Genet.* 2009;46(12):803–810. doi: 10.1136/jmg.2008.065961
2. Zhang Q, Zhao B, Li W, et al. Ru 2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet.* 2003;33(2):145–153. doi: 10.1038/ng1087
3. Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287>. Accessed on December 07, 2021.
4. OMIM: Hermansky-Pudlak syndrome — PS203300. Available online: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS203300>. Accessed on December 07, 2021.
5. Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Mutation update. *Hum Mutat.* 2020;41(3):543–580. doi: 10.1002/humu.23968
6. Di Franza LT, Chen D, Marboe CC, Rai AJ. Absence of dense platelet granules and ceroid-laden macrophages: Investigating the diversity of clinical presentations in Hermansky-Pudlak syndrome. *Human Pathology: Case Reports.* 2021;25:2214–3300. doi: 10.1016/j.ehpc.2021.200535
7. O'Brien KJ, Parisi X, Shelman NR, et al. Inflammatory bowel disease in Hermansky-Pudlak syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Intern Med.* 2021;290(1):129–140. doi: 10.1111/joim.13224
8. Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, et al. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):9. doi: 10.1186/s12876-019-0929-9

9. Hull S, Arno G, Holder GE, et al. The ophthalmic presentation of Hermansky-Pudlak syndrome 6. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1521–1524. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308067
10. Chan HW, Schiff ER, Tailor VK, et al. Prospective Study of the Phenotypic and Mutational Spectrum of Ocular Albinism and Oculocutaneous Albinism. *Genes.* 2021;12(4):508. doi: 10.3390/genes12040508
11. Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. *Front Pharmacol.* 2021;12:644–671. doi: 10.3389/fphar.2021.644671
12. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v 2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–24. (In Russ.)] doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
13. Han CG, O'Brien KJ, Coon LM, et al. Severe bleeding with subclinical oculocutaneous albinism in a patient with a novel HPS6 missense variant. *Am J Med Genet A.* 2018;76(12):2819–2823. doi: 10.1002/ajmg.a.40514
14. O'Brien KJ, Lozier J, Cullinane AR, et al. Identification of a novel mutation in HPS6 in a patient with hemophilia B and oculocutaneous albinism. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):284–287. doi: 10.1016/j.jmgme.2016.08.009