

# Диагностика тромбастении Гланцмана с помощью исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза

М.А.Кумскова<sup>1</sup>, И.А.Дёмина<sup>1</sup>, Н.А.Подоплелова<sup>1</sup>, А.Н.Баландина<sup>1,2</sup>, Е.А.Серёгина<sup>1</sup>,  
Е.В.Бондар<sup>1</sup>, А.В.Поletaев<sup>1</sup>, Н.И.Коняшина<sup>1</sup>, М.А.Пантелеев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Тромбастения Гланцмана (ТГ) – наследственное заболевание из группы тромбоцитопатий, развивающееся вследствие аномалии структурного белка тромбоцитов, приводящей к дефициту или дисфункции мембранного белка интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . Клинически заболевание характеризуется геморрагическими проявлениями спонтанного и посттравматического характера. ТГ имеет характерную картину при исследовании агрегации тромбоцитов – отсутствие агрегации со всеми агонистами при сохранении нормального ответа в присутствии ристоцетина. В статье описан клинический случай ТГ у ребенка 3 лет 10 мес с характерной клинической картиной геморрагического синдрома. Подробно представлены этапы диагностики заболевания и результаты лабораторного исследования системы гемостаза. Кроме оценки агрегационной способности тромбоцитов, проведены исследования их функциональной активности методом проточной цитометрии, что позволило установить у обследуемого ребенка снижение интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  как количественное (снижение экспрессии CD61 на 76,4% при исследовании неактивированных тромбоцитов и на 88% при исследовании активированных тромбоцитов), так и качественное (снижение экспрессии PAC1 на 34% при исследовании неактивированных тромбоцитов и на 79,3% при исследовании активированных тромбоцитов) по сравнению со здоровыми донорами.

**Ключевые слова:** дети, тромбастения Гланцмана, тромбоциты, агрегация, функция тромбоцитов, тромбоэластограмма, тромбодинамика

## Diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia by assessment of plasma and platelet hemostatic parameters

М.А.Кумскова<sup>1</sup>, И.А.Дёмина<sup>1</sup>, Н.А.Подоплелова<sup>1</sup>, А.Н.Баландина<sup>1,2</sup>, Е.А.Серёгина<sup>1</sup>,  
Е.В.Бондар<sup>1</sup>, А.В.Поletaев<sup>1</sup>, Н.И.Коняшина<sup>1</sup>, М.А.Пантелеев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Center of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Moscow State University named after M.V.Lomonosov, Moscow, Russian Federation

Glanzmann's thrombasthenia (GT) is a hereditary disorder referred to the group of thrombocytopathies. It develops as a result of abnormality in the platelet structural protein, leading to deficiency or dysfunction of membrane protein integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . Clinically the disease is characterized by spontaneous and posttraumatic bleedings. A typical pattern of platelet aggregation in GT is the absence of aggregation with all agonists and normal response in the presence of ristocetin. A clinical case of GT is described: a boy aged 3 years 10 months with a characteristic clinical manifestation of the hemorrhagic syndrome. Stages in the disease diagnosis and results of laboratory assays of the hemostatic system are described in detail. In addition to evaluation of the platelet aggregation activity, the functional activity of these cells was assessed by flow cytometry, which showed reduction of integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  – quantitative (76.4% lower expression of CD61 in assessment of non-activated platelets and 88% lower in assessment of activated platelets) and qualitative (34% lower expression of PAC1 in non-activated platelets and 79.3% lower in activated platelets) in comparison with healthy donors.

**Key words:** children, Glanzmann's thrombasthenia, platelets, aggregation, platelet function, thromboelastogram, thrombodynamics

**Т**ромбоцитопатии – наследственный или приобретенный качественный дефект тромбоцитов, клинически проявляющийся преимущественно геморрагическим синдромом на коже и слизистых оболочках. Одной из наиболее известных аномалий структурных белков тромбоцитов является тромбастения Гланцмана (ТГ), впервые описанная в 1918 г. доктором Эдвардом Гланцманом. ТГ – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением функциональной активности тромбоцитов и, как следствие, геморрагическими проявлениями, при которых отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне нормального количества тромбоцитов в единице объема крови [1–3]. В основе патогенеза ТГ находится дефицит или дисфункция мембранного белка тромбоцитов – интегрина  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (гликопротеин IIb-IIIa – GPIIb-IIIa), который формирует на поверхности тромбоцитов гетеродимер – комплекс, связывающий фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и витронектин. Данный мембранный комплекс является необходимым компонентом заключительного этапа агрегации тромбоцитов, активированной физиологическими агонистами [4]. При активации GPIIb-IIIa меняет свою конформацию, связывает фибриноген и другие растворимые адгезивные белки, которые с участием ионов  $\text{Ca}^{2+}$  опосредуют агрегацию соседних тромбоцитов в формирующемся сгустке [5–8].

ТГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9, 10]. Оба гена интегринов  $\alpha\text{IIb}$  и  $\beta\text{3}$  (*ITGA2B* и *ITGB3* соответственно) расположены на длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q21.32. Экспрессия генов происходит независимо друга от друга [4, 11, 12]. Малые делеции и модификации встречаются чаще, чем большие реаранжировки генов *ITGA2B* и *ITGB3* [13]. Несмотря на то, что ген *ITGB3* имеет меньший размер, по причине наличия большего количества экзонов его мутация встречается с большей частотой [14]. В результате мутации генов *ITGA2B* и *ITGB3* у пациентов с ТГ может возникать дефицит или нарушение структуры GPIIb-IIIa. Наличие молекулярного дефекта в одном или двух генах достаточно для формирования тромбоцитопатии – качественного дефекта тромбоцитов [15–19].

ТГ – редкое наследственное заболевание, встречается с частотой приблизительно 1 случай на 1 млн населения [1, 9]. Манифестация геморрагических проявлений происходит в раннем детском возрасте, из них основными являются кожный геморрагический синдром, кровотечения со слизистых оболочек, в том числе и желудочно-кишечные кровотечения, вплоть до угрожающих жизни. Возможно образование гематом мягких тканей с соответствующими проявлениями в зависимости от локализации. Геморрагический синдром может быть как посттравматическим, так и спонтанным. Любые оперативные вмешательства без проведе-

ния гемостатической терапии, в том числе экстракция зубов, сопровождаются развитием кровотечения. Тяжесть клинической картины ТГ не зависит от выявленных мутаций и может варьировать внутри одной семьи [2, 9, 20].

В настоящее время выделяют 3 типа ТГ: тип 1 – комплекс GPIIb-IIIa составляет менее 5% от нормы, тип 2 – комплекс GPIIb-IIIa составляет 5–20% от нормы, тип 3 – комплекс GPIIb-IIIa присутствует в нормальном или почти нормальном количестве, но функционально несостоятелен. Тем не менее корреляции между количеством GPIIb-IIIa на поверхности тромбоцитов и тяжестью клинических проявлений заболевания не существует [1, 3].

У детей с тромбоцитопатиями, в том числе ТГ, носовые кровотечения встречаются в 43% случаев, кожный геморрагический синдром – в 30% случаев, длительные кровотечения при небольших травмах – в 43% случаев, кровотечения со слизистых оболочек ротовой полости – в 22% случаев, при экстракции зубов геморрагический синдром развивается у 75% процентов больных, кровотечения при хирургических вмешательствах – у 73% больных [21].

Критериями постановки диагноза ТГ являются наличие геморрагического синдрома, лабораторное подтверждение качественного дефекта тромбоцитов в виде дефицита/дисфункции GPIIb-IIIa, наличие геморрагического синдрома у родственников больного. Первым этапом диагностики, позволяющим заподозрить наличие тромбоцитопатии, является подробный сбор семейного анамнеза. Обязательное звено данного этапа – составление семейной родословной, наличие минимальной кровоточивости, меноррагий или обильных менструаций, геморрагических осложнений в интра- или послеоперационном периоде у членов семьи. При сборе анамнеза заболевания у пациента необходимо подробно расспросить о первом эпизоде кровотечения, наличии кровотечений при прорезывании/смене или экстракции зубов, длительном кровотечении после тонзиллэктомии, если таковую проводили, кровоточивости десен при чистке зубов, наличии носовых кровотечений, их частоте и длительности, интенсивности менструаций у девушек-подростков, наличии геморрагических осложнений при проведении оперативных вмешательств [22, 23].

При наличии клинических признаков тромбоцитопатии вторым этапом диагностики является выполнение общего анализа крови и подсчет количества тромбоцитов в «ручном» режиме в мазке. При тромбоцитопатиях может не наблюдаться отклонений от нормы показателей общего анализа крови. Однако при изменении размеров тромбоцитов автоматический гематологический анализатор может не определить их количество, поэтому важно посчитать количество тромбоцитов в «ручном» режиме с последующей окраской мазков крови по Романовскому–Гимзе. Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию о количестве и размере тромбоцитов, наличии их конгломератов и выявить их другие особенности.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики тромбоцитопатий на сегодняшний день является оптическая агрегометрия. Данный метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (агрегации в %) богатой тромбоцитами цитратной плазмы при добавлении в нее агонистов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, арахидо-

#### Для корреспонденции:

Кумскова Мария Алексеевна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний, врач-гематолог консультативно-поликлинического отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Phone: (495) 287-6570, доб. 1105

E-mail: m.kumskova@gmail.com

Статья поступила 15.07.2015 г., принята к печати 21.12.2015 г.

новая кислота, тромбоксан, ристомицин) и позволяет определить способность тромбоцитов к агрегации. Для оценки функциональной активности тромбоцитов необходимо собрать информацию о приеме лекарственных препаратов, которые могут влиять на результаты анализов. В отличие от других тромбоцитопатий для ТГ характерна специфическая картина нарушения агрегации тромбоцитов – отсутствие агрегации со всеми агонистами при сохранении нормальной агрегации с ристоцетином [1, 9, 22, 23]. При получении подобных результатов агрегометрии рекомендуется провести проточную цитометрию с целью подтверждения дефицита или дефекта GPIIb-IIIa. Данное исследование проводится в специализированной лаборатории.

Тактика терапии ТГ определяется выраженностью и характером геморрагического синдрома. В случае развития незначительного местного кровотечения (носового, десневого) препаратами выбора являются антифибринолитические средства, такие как транексамовая и аминокапроновая кислота, гемостатическая губка [3, 21, 24]. С учетом нарушения связи тромбоцитов с фибриногеном в результате дефицита или дефекта GPIIb-IIIa в случае развития массивных кровотечений при недоступности или неэффективности антифибринолитических препаратов показано применение концентрата тромбоцитов. Однако трансфузия концентрата тромбоцитов может сопровождаться формированием антител к GPIIb-IIIa и/или человеческим лейкоцитарным антигенам (human leucocyte antigens – HLA), что приводит к развитию рефрактерности и неэффективности заместительной терапии. Для уменьшения риска развития аллоиммунизации пациентам с ТГ рекомендуется проводить трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA-системе [19], что не всегда возможно, особенно в случае развития острого угрожающего жизни кровотечения. Препаратом 1-й линии терапии у больных ТГ, особенно при наличии аллоиммунизации или рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов, является рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa). В терапевтических дозах rFVIIa напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует FX на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. В результате этого происходит усиление местного образования FXa, тромбина и фибрина. rFVIIa вводят в дозе 90 мкг/кг с повторным введением в той же дозе каждые 2–3 ч до остановки кровотечения [1, 8, 25–28].

С учетом редкости ТГ, сложности диагностики и определения адекватной терапии мы приводим описание клинического наблюдения ребенка, родители которого обратились в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва).

Работа выполнена в рамках проекта «Исследование механизмов нарушения гемостаза при наследственных патологиях», поддержанного грантом РФФИ 15-54-45036.

### Клиническое наблюдение

Родители мальчика К., 3 года 10 мес, обратились в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с жалобами на геморрагический синдром в виде спонтанных экхимозов и массивных гематом мягкой тканей посттравматического характера.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания беременности и многоводия, первых самостоятельных родов на 38 нед, без осложнений. Развитие ребенка происходило по возрасту, вакцинацию не проводили по медицинским показаниям в связи с геморрагическим синдромом. Наследственность по геморрагическому синдрому не отягощена.

Первые клинические проявления заболевания отмечены с первых дней жизни, когда при заборе крови из вены головы образовалась массивная гематома лобно-теменной области. На 3-м мес жизни появился выраженный кожный геморрагический синдром, при заборе крови из пальца кровотечение продолжалось в течение 10–15 мин. На протяжении жизни ребенка постоянно возникали геморрагические эпизоды в виде экхимозов спонтанного и посттравматического характера, положительного синдрома жгута, гематом после внутримышечных инъекций. Наличие носовых кровотечений мать отрицает. При обследовании по месту жительства тромбоцитопения не выявлена, показатели коагулограммы в пределах нормы. На основании клинических проявлений было высказано предположение о наличии у ребенка болезни Виллебранда и тромбоцитопатии.

При обращении в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России общее состояние ребенка удовлетворительное. На осмотр реагирует положительно, контактен. Кожные покровы розовые, сухости нет. Кожный геморрагический синдром в виде экхимозов диаметром до 1 см посттравматического характера в области верхних и нижних конечностей, единичные элементы петехиальной сыпи в области живота, грудной клетки, спины. Видимые слизистые оболочки розовые, влажные, петехиальные элементы на слизистой оболочке верхнего неба. Задняя стенка глотки не гиперемирована, миндалины не увеличены. Периферических отеков нет. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без особенностей. Пальпаторно увеличения печени и селезенки не выявлено. Стул, мочеиспускание без нарушений.

В общем анализе крови тромбоцитопения не выявлено, количество тромбоцитов составило  $326,0 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $100,0\text{--}360,0 \times 10^9/\text{л}$ ). В результате лабораторного обследования выявлено снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном и АДФ до 0% (норма 50–70 и 25–65% соответственно), с адреналином до 3% (норма 50–85%), с ристоцетином агрегация тромбоцитов варьировала от 39 до 50% (норма 55–100%), результат проверен дважды. Ристоцетин-кофакторная актив-

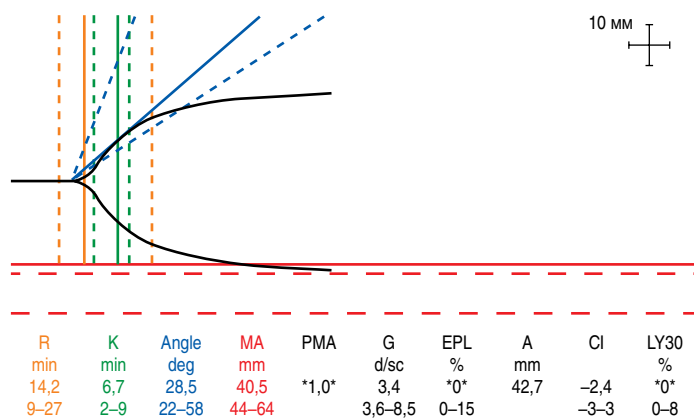


Рис. 1. ТЭГ пациента К. с ТГ.

Параметр роста сгустка	Значение параметра	
	у пациента К.	норма
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	24,7	20–29
Задержка роста сгустка (T <sub>lag</sub> ), мин	0,8	0,6–1,5
Начальная скорость роста сгустка (V <sub>i</sub> ), мкм/мин	51	38–56
Стационарная скорость роста сгустка (V <sub>s</sub> ) мкм/мин	24,7	20–29
Размер сгустка через 30 мин (CS), мкм	1065	800–1200
Плотность сгустка (D), усл. ед.	20 755	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков (T <sub>sp</sub> ), мин	Сгустки отсутствуют	Сгустки отсутствуют

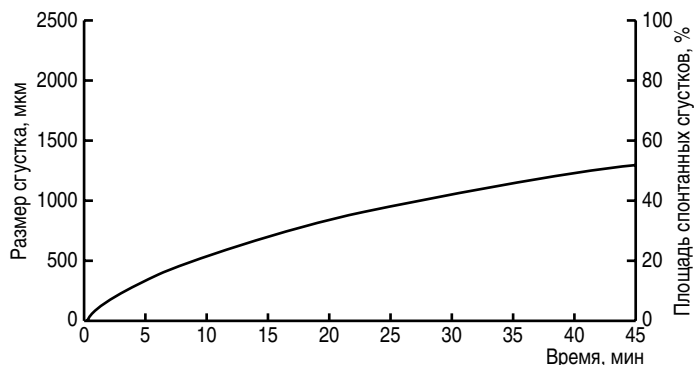
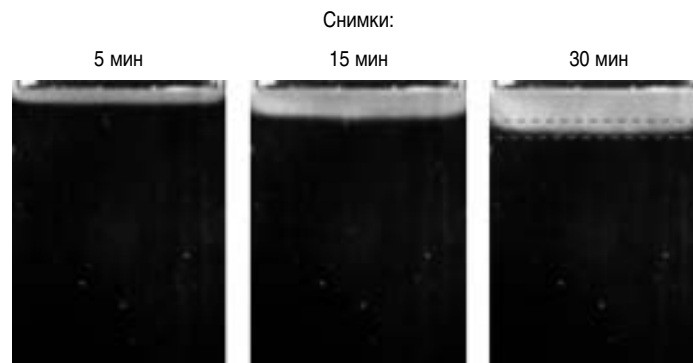


Рис. 2. Тромбодинамика пациента К. с ТГ.

ность фактора Виллебранда и антиген фактора Виллебранда в пределах нормальных значений (112% при норме 60,8–239,8% и 100% при норме 42–176,3% соответственно). В коагулограмме выявлено удлинение тромбинового времени до 27,7 с (норма 15,8–24,9 с) при нормальных значениях активированного частичного тромбопластинового времени – 36,2 с (норма 25,1–36,5 с), протромбина по Квику – 105% (норма 70–120%), концентрации фибриногена – 2,17 г/л (норма 2,38–4,98 г/л) и активности FXIII – 105,6% (норма 75,2–154,8%). На тромбоэластограмме (ТЭГ) выявлено сни-



жение максимальной амплитуды (МА) до 40,5 мм при норме 44–64 мм, что при нормальной концентрации фибриногена указывает на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза (рис. 1). Значения параметров ТЭГ, характеризующих состояние плазменного звена гемостаза (отрезок R – время реакции, отрезок K – время образования сгустка, угол альфа – угол наклона восходящей части кривой тромбообразования, описывает кинетику формирования сгустка), были в пределах нормы. Отсутствие нарушений плазменного звена гемостаза также было подтверждено результатами тромбодинамики: все показатели роста сгустка были в пределах нормальных значений (рис. 2). Полученные результаты обследования (резкое снижение всех видов агрегации тромбоцитов при сохранении агрегации с ристоцетином) характерны для ТГ. С целью уточнения диагноза было проведено исследование функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии. Исследование проводили на проточном цитометре Accuri C6 (“BD Biosciences”, США). Тромбоциты выделяли из цитратной крови на колонке Sepharose CL2B с последующей активацией их тромбином в концентрации 88 нмоль/л и пептидным аналогом коллагена CRP в концентрации 0,27 мкг/мкл в течение 10 мин при комнатной температуре. В качестве контроля использовали данные 10 здоровых взрослых доноров. Результаты исследования представлены в таблице. Использование метода проточной цитометрии позволило установить у обследуемого ребенка снижение интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  как количественное (экспрессия CD61 была снижена на 76,4% при исследовании неактивированных тромбоцитов и на 88% при исследовании активированных тромбоцитов), так и качественное (экспрессия PAC1 была снижена на 34% при исследовании неактивированных тромбоцитов и на 79,3% при исследовании активированных тромбоцитов) по сравнению со здоровыми донорами.

У пациентов с ТГ наблюдается снижение количества связанного с тромбоцитами внешнего фибриногена и снижение

Таблица. Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии у пациента К. с ТГ

Параметр	Значение параметра	
	у пациента К.	у здоровых доноров (n = 10)
CD42b, усл. ед.:		
неактивированные тромбоциты	4954	4356 ± 1279
активированные тромбоциты	2047	2152 ± 660
CD61, усл. ед.:		
неактивированные тромбоциты	<b>472</b>	1999 ± 488
активированные тромбоциты	<b>550</b>	4586 ± 1346
PAC1, усл. ед.:		
неактивированные тромбоциты	<b>151</b>	228 ± 68
активированные тромбоциты	<b>218</b>	1053 ± 306
Meracine, усл. ед.:		
неактивированные тромбоциты	758	742 ± 88
активированные тромбоциты	211	235 ± 206
CD62p, усл. ед.:		
неактивированные тромбоциты	403	572 ± 231
активированные тромбоциты	7407	11593 ± 4282
Annexin V, %:		
неактивированные тромбоциты	0,46	1,55 ± 1,15
активированные тромбоциты	25,07	27,6 ± 11,9

CD42b – GPIIb; CD61 – суммарная фракция интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (GPIIb-IIIa); PAC1 – активная форма интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ; Meracine – наличие плотных гранул; CD62p – P-селектин  $\alpha$ -гранул; Annexin V – фосфатидил-положительные тромбоциты; усл. ед. – условные единицы флюоресценции. Жирным шрифтом выделены параметры, значения которых отличались от таковых здоровых доноров.

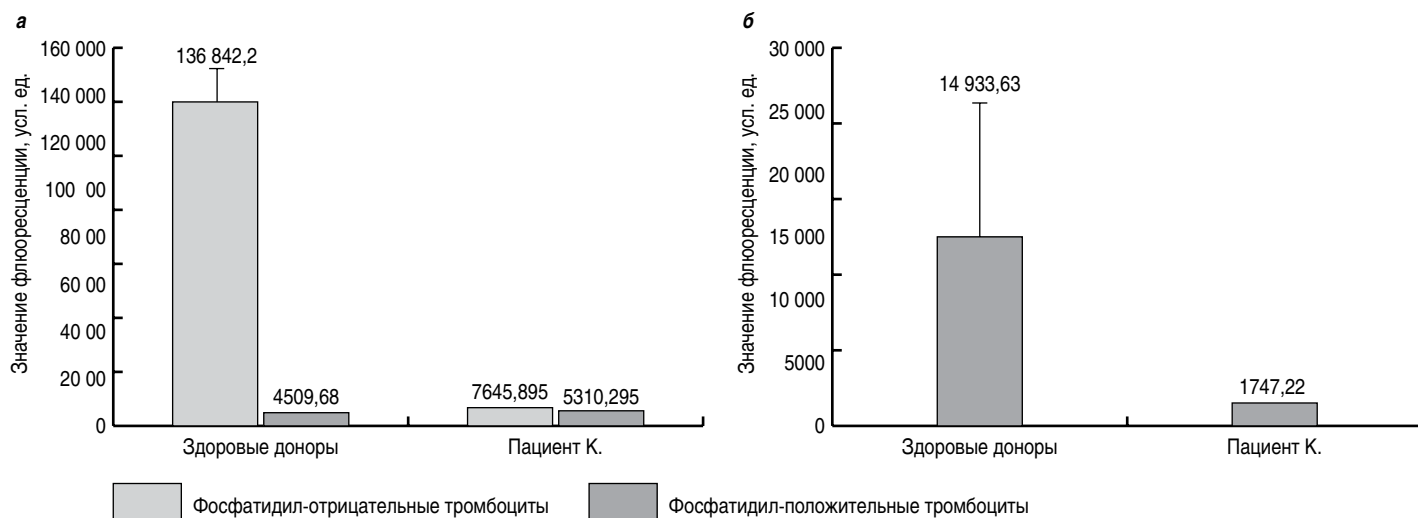


Рис. 3. Связывание внешнего и содержание внутреннего фибриногена в различных субпопуляциях тромбоцитов у здоровых доноров и у пациента с ТГ: а – связывание внешнего фибриногена с фосфатидил-отрицательными и фосфатидил-положительными тромбоцитами; б – содержание внутреннего фибриногена в фосфатидил-положительных тромбоцитах.

содержания фибриногена в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов [29, 30]. Связывание с тромбоцитами внешнего фибриногена и содержание внутреннего фибриногена определяли методом проточной цитометрии по средней флюоресценции в регионе тромбоцитов. Кроме того, содержание внешнего и внутреннего фибриногена в активированных тромбоцитах оценивали с учетом деления на субпопуляции, поскольку известно, что фосфатидилсерин-положительные тромбоциты в отличие от фосфатидилсерин-отрицательных имеют на своей поверхности высокое содержание внутреннего фибриногена [31, 32], но практически не связывают внешний [33]. В качестве контроля использовали данные 10 здоровых взрослых доноров.

С целью определения способности связывания с внешним фибриногеном тромбоцитов, активированных тромбином (в концентрации 100 нмоль/л, в присутствии 2,5 ммоль/л  $\text{CaCl}_2$  и 2% Alexa 647 (Annexine V) тромбоциты были инкубированы с флюоресцентно меченым фибриногеном (2 мг/мл) в течение 5 мин при комнатной температуре. Для оценки количества внутреннего фибриногена активированные тромбоциты были инкубированы с антителами против фибриногена (5%) в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученные результаты представлены на рис. 3, на котором показано, что фосфатидилсерин-отрицательные тромбоциты пациента К. связывают почти в 17,9 раза меньше внешнего фибриногена, чем тромбоциты здоровых доноров, а фосфатидилсерин-положительные тромбоциты пациента К. «выплескивают» в 8,5 раза меньше внутреннего фибриногена, чем тромбоциты здоровых доноров.

Таким образом, в результате проведенного обследования у пациента К. были выявлены:

- наличие характерных для тромбоцитопатии изменений [34] при проведении интегральных тестов оценки системы гемостаза (снижение значения МА по данным ТЭГ при нормальных показателях тромбодинамики);
- нормальное содержание фактора Виллебранда, нормальная активность FXIII;
- изменения функционального состояния тромбоцитов – снижение агрегации тромбоцитов со всеми агонистами,

кроме ристоцетина, при нормальном количестве тромбоцитов в крови;

- изменения функциональной активности тромбоцитов при проведении исследования методом проточной цитометрии – количественное снижение GPIIb-IIIa и его качественный дефект при оценке активных форм как в состоянии покоя, так и при активации;
- нарушение фибриноген-связывающей способности тромбоцитов и снижение содержания фибриногена в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов.

На основании полученных данных ребенку был поставлен диагноз: тромбастения Гланцмана, тип 2 (рубрика по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра – D69.1 – качественный дефект тромбоцитов).

Генетическое исследование на предмет выявления мутации генов *ITGA2B* и *ITGB3* пациенту не проводили.

Ребенок был выписан с рекомендациями постановки на учет и динамического наблюдения гематологом и педиатром по месту жительства. Рекомендовано:

1. Диспансерное обследование 1 раз в 6 мес, независимо от течения основного заболевания, включающее общий анализ крови, подсчет количества тромбоцитов «ручным» методом, коагулограмму, биохимический анализ крови, определение агрегации тромбоцитов с основными индукторами, общий анализ мочи.
2. При появлении гематом мягких тканей – транексамовая кислота по 250 мг 3 раза в сутки до момента разрешения гематомы. При отсутствии клинического эффекта от проводимой терапии – консультация гематолога с целью коррекции терапии.
3. При возникновении носовых кровотечений – аминокaproновая кислота, гемостатическая губка местно, транексамовая кислота по 250 мг 3 раза в сутки в течение 4 дней.
4. Выполнение любых оперативных вмешательств только после консультации гематолога и назначения гемостатической терапии в соответствии с объемом оперативного вмешательства. Препаратом выбора является rFVIIa.

5. В случае развития угрожающего жизни геморрагического синдрома – внутривенное введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 2 ч до момента купирования кровотечения.

6. Освобождение от занятий физической культурой в учебных учреждениях.

7. Исключение приема лекарственных препаратов с дезагрегационными свойствами.

8. Противопоказаний для плановых вакцинаций нет. При проведении вакцинации прием транексамовой кислоты по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, начать терапию за день до планируемой вакцинации.

За период наблюдения в течение 9 мес у мальчика отмечался кожный геморрагический синдром в виде экхимозов размером до 1 см, не требующий медикаментозной терапии, носовые кровотечения на фоне острых респираторных вирусных инфекций, которые купировались приемом транексамовой кислоты в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 4 дней, без повторных эпизодов по окончании приема препарата. Оперативные вмешательства не проводились, угрожающих жизни кровотечений не отмечалось. Родители соблюдают охранительный режим с целью профилактики развития массивных посттравматических гематом. Ребенок находится под динамическим наблюдением педиатра, гематолога по месту жительства.

Диагностика тромбоцитопатий имеет свои сложности и особенности. Клиническими проявлениями тромбоцитопатий могут быть носовые кровотечения, меноррагии и другие кровотечения. Отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает наличие спонтанной мутации, приводящей к развитию заболевания у пациента. При наличии в анамнезе любых кровотечений по микроциркуляторному типу (легко образующиеся экхимозы, носовые и десневые кровотечения) необходимо проводить подробный сбор анамнеза и всестороннее исследование показателей как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Несомненно, важным является генетический анализ, позволяющий установить конкретную мутацию и при возможности проследить ее в родословной.

Пациенты с наследственной тромбоцитопатией должны наблюдаться в специализированных гематологических центрах. Такие пациенты нуждаются в коррекции диеты: пища должна содержать достаточное количество витаминов (витамины С, Р, А), исключаются уксуссодержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов. Использовать препараты, которые влияют на свойства тромбоцитов, необходимо с большой осторожностью или вовсе отказаться от их применения. К таким препаратам в первую очередь относят аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, дезагреганты, антикоагулянты. При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанной аминокaproновой или транексамовой кислотой. При развитии среднетяжелых и тяжелых кровотечений необходима госпитализация и системное введение препаратов, в первую очередь антифибринолитических средств (транексамовая кислота), десмопрессина, rFVIIa, который является эффективным гемостатическим средством у детей и взрослых с тромбоцитопатиями, особенно у пациентов с ТГ. Важным элементом терапии наследственных тромбоцитопатий является трансфузия концентрата тромбоцитов,

особенно при неэффективности гемостатической терапии неспецифическими препаратами. Больные с тяжелыми наследственными дефектами тромбоцитов (синдром Бернара–Сулье, синдром Вискотта–Олдрича, ТГ) часто нуждаются в регулярных трансфузиях концентрата тромбоцитов, несмотря на риск развития аллоиммунизации. Пациенты с тромбоцитопатиями должны регулярно проходить диспансеризацию, независимо от наличия у них геморрагических эпизодов. Осмотр педиатра и гематолога проводится как минимум 1 раз в 6 мес, осмотр отоларинголога и стоматолога – как минимум 1 раз в год. Кроме того, как минимум 1 раз в 6 мес необходимо контролировать лабораторные показатели с выполнением общего анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, агрегации тромбоцитов с АДФ, эпинефрином, коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном.

## Литература

1. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*. 1990;75(7):1383-95.
2. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood*. 2011;118(23):5996-6005.
3. Nurden AT, Pillois X, Nurden P. Understanding the genetic basis of Glanzmann thrombasthenia: implications for treatment. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(5):487-503.
4. Cong NV, Uzan G, Gross MS, Jegou-Foubert C, Frachet P, Boucheix C, et al. Assignment of human platelet GP2B (GPIIb) gene to chromosome 17, region q21.1-q21.3. *Hum Genet*. 1988;80(4):389-92.
5. Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin alpha IIb beta 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood*. 2008;112(8):3011-25.
6. Thornton MA, Poncz M, Korotishvsky M, Jakobson E, Usher S, Seligsohn U, et al. The human platelet alpha IIb gene is not closely linked to its integrin partner beta3. *Blood*. 1999;94(6):2039-47.
7. Shattil SJ. Signaling through platelet integrin alpha IIb beta 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):318-25.
8. Воробьев АИ, ред. Руководство по гематологии. 4-е изд. М.: Ньюдиамед, 2007;530-40.
9. Шабалов НП, ред. Детские болезни. Учебник. 5-е изд. Т. 2. СПб.: Питер, 2007;335-43.
10. Emambokus NR, Frampton J. The glycoprotein IIb molecule is expressed on early murine hematopoietic progenitors and regulates their numbers in sites of hematopoiesis. *Immunity*. 2003;19(1):33-45.
11. Arnaout MA, Mahalingam B, Xiong JP. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005;21:381-410.
12. Perutelli P, Mori PG. Biochemical and molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia. *Haematologica*. 1992;77(5):421-6.
13. Calvete JJ. On the structure and function of platelet integrin alpha IIb beta 3, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1995;208(4):346-60.
14. Mitchell WB, Li J, French DL, Collier BS. alpha IIb beta 3 biogenesis is controlled by engagement of alpha IIb in the calnexin cycle via the N15-linked glycan. *Blood*. 2006;107(7):2713-9.
15. Wilcox DA, Wautier JL, Pidard D, Newman PJ. A single amino acid substitution flanking the fourth calcium binding domain of alpha IIb prevents maturation of the alpha IIb beta 3 integrin complex. *J Biol Chem*. 1994;269(6):4450-7.
16. Nelson EJ, Li J, Mitchell WB, Chandy M, Srivastava A, Collier BS. Three novel beta-propeller mutations causing Glanzmann thrombasthenia result in production of normally stable pro-alphaIIb, but variably impaired progression of pro-alphaIIb beta3 from endoplasmic reticulum to Golgi. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2773-83.

17. González-Manchón C, Arias-Salgado EG, Butta N, Martín G, Rodríguez RB, Elalamy I, et al. A novel homozygous splice junction mutation in GPIIb associated with alternative splicing, nonsense-mediated decay of GPIIb-mRNA, and type II Glanzmann's thrombasthenia. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):1071-8.
18. Mansour W, Einav Y, Hauschner H, Koren A, Seligsohn U, Rosenberg N. An  $\alpha$ IIb mutation in patients with Glanzmann thrombasthenia located in the N-terminus of blade 1 of the  $\beta$ -propeller (Asn2Asp) disrupts a calcium binding site in blade 6. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):192-200.
19. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 2006;135(5):603-33.
20. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(6):975-83.
21. Toogeh G, Sharifian R, Lak M, Safaee R, Artoni A, Peyvandi F. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol.* 2004;77(2):198-9.
22. Israels SJ. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):181-8.
23. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Wakefield CD, James PD, Rand ML. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1416-9.
24. Eshghi P, Jenabzadeh A, Habibpanah B. Hemorrhage treatment report of patients suffering from Glanzmann's thrombasthenia resulting hospitalization from 2006 to 2011 at Mofid Children's Hospital. *Iran J Blood Cancer.* 2014;6(3):127-31.
25. Farsinejad A, Abolghasemi H, Kazemi A, Aghaiipour M, Hadjati E, Faranoush M, et al. Classification of Iranian patients with Glanzmann's thrombasthenia using a flow cytometric method. *Platelets.* 2011;22(5):321-7.
26. Farsinejad A, Farajollahi MM, Kazemi A, Saemi N, Faranoush M. Different biochemical expression pattern of platelet surface glycoproteins suggests molecular diversity of Glanzmann's thrombasthenia in Iran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(6):613-8.
27. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood.* 1999;94(11):3951-3.
28. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets.* 2002;13(7):387-93.
29. Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest.* 1979;64(5):1393-401.
30. Belloc F, Heilmann E, Combrie R, Boisseau MR, Nurden AT. Protein synthesis and storage in human platelets: a defective storage of fibrinogen in platelets in Glanzmann's thrombasthenia. *Biochim Biophys Acta.* 1987;925(2):218-25.
31. Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, Esmon CT, Dale GL. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. *Blood.* 2000;95(5):1694-702.
32. Dale GL, Friese P, Batar P, Hamilton SF, Reed GL, Jackson KW, et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature.* 2002;415(6868):175-9.
33. Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataullakhanov FI, Pantelev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J.* 2012;102(10):2261-9.
34. Topal A, Kilicaslan A, Erol A, Cankaya B, Otelcioğlu Ş. Anaesthetic management with thromboelastography in a patient with Glanzmann thrombasthenia. *Turk J Anaesth Reanim.* 2014;42(4):227-9.
3. Nurden AT, Pillois X, Nurden P. Understanding the genetic basis of Glanzmann thrombasthenia: implications for treatment. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(5):487-503.
4. Cong NV, Uzan G, Gross MS, Jegou-Foubert C, Frachet P, Boucheix C, et al. Assignment of human platelet GP2B (GPIIb) gene to chromosome 17, region q21.1-q21.3. *Hum Genet.* 1988;80(4):389-92.
5. Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood.* 2008;112(8):3011-25.
6. Thornton MA, Poncz M, Korotishovsky M, Yakobson E, Usher S, Seligsohn U, et al. The human platelet  $\alpha$ IIb gene is not closely linked to its integrin partner  $\beta$ 3. *Blood.* 1999;94(6):2039-47.
7. Shattil SJ. Signaling through platelet integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):318-25.
8. Vorob'ev AI, red. Rukovodstvo po gematologii. 4-e izd. Moscow: "N'yudiamed" Publ., 2007;530-40. (In Russian).
9. Shabalov NP, red. Detskie bolezni. Uchebnik. 5-e izd. T. 2. Saint Petersburg: "Piter" Publ., 2007;335-43. (In Russian).
10. Emambokus NR, Frampton J. The glycoprotein IIb molecule is expressed on early murine hematopoietic progenitors and regulates their numbers in sites of hematopoiesis. *Immunity.* 2003;19(1):33-45.
11. Arnaout MA, Mahalingam B, Xiong JP. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:381-410.
12. Perutelli P, Mori PG. Biochemical and molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia. *Haematologica.* 1992;77(5):421-6.
13. Calvete JJ. On the structure and function of platelet integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;208(4):346-60.
14. Mitchell WB, Li J, French DL, Collier BS.  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 biogenesis is controlled by engagement of  $\alpha$ IIb in the calnexin cycle via the N15-linked glycan. *Blood.* 2006;107(7):2713-9.
15. Wilcox DA, Wautier JL, Pidard D, Newman PJ. A single amino acid substitution flanking the fourth calcium binding domain of  $\alpha$ IIb prevents maturation of the  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 integrin complex. *J Biol Chem.* 1994;269(6):4450-7.
16. Nelson EJ, Li J, Mitchell WB, Chandy M, Srivastava A, Collier BS. Three novel  $\beta$ -propeller mutations causing Glanzmann thrombasthenia result in production of normally stable pro- $\alpha$ IIb, but variably impaired progression of pro- $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 from endoplasmic reticulum to Golgi. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2773-83.
17. González-Manchón C, Arias-Salgado EG, Butta N, Martín G, Rodríguez RB, Elalamy I, et al. A novel homozygous splice junction mutation in GPIIb associated with alternative splicing, nonsense-mediated decay of GPIIb-mRNA, and type II Glanzmann's thrombasthenia. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):1071-8.
18. Mansour W, Einav Y, Hauschner H, Koren A, Seligsohn U, Rosenberg N. An  $\alpha$ IIb mutation in patients with Glanzmann thrombasthenia located in the N-terminus of blade 1 of the  $\beta$ -propeller (Asn2Asp) disrupts a calcium binding site in blade 6. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):192-200.
19. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 2006;135(5):603-33.
20. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(6):975-83.
21. Toogeh G, Sharifian R, Lak M, Safaee R, Artoni A, Peyvandi F. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol.* 2004;77(2):198-9.
22. Israels SJ. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):181-8.
23. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Wakefield CD, James PD, Rand ML. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1416-9.

## References

1. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood.* 1990;75(7):1383-95.
2. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 2011;118(23):5996-6005.

24. Eshghi P, Jenabzadeh A, Habibpanah B. Hemorrhage treatment report of patients suffering from Glanzmann's thrombasthenia resulting hospitalization from 2006 to 2011 at Mofid Children's Hospital. Iran J Blood Cancer. 2014;6(3):127-31.
25. Farsinejad A, Abolghasemi H, Kazemi A, Aghaiipour M, Hadjati E, Faranoush M, et al. Classification of Iranian patients with Glanzmann's thrombasthenia using a flow cytometric method. Platelets. 2011;22(5):321-7.
26. Farsinejad A, Farajollahi MM, Kazemi A, Saemi N, Faranoush M. Different biochemical expression pattern of platelet surface glycoproteins suggests molecular diversity of Glanzmann's thrombasthenia in Iran. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(6):613-8.
27. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. Blood. 1999; 94(11):3951-3.
28. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. Platelets. 2002;13(7):387-93.
29. Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. J Clin Invest. 1979;64(5):1393-401.
30. Belloc F, Heilmann E, Combrie R, Boisseau MR, Nurden AT. Protein synthesis and storage in human platelets: a defective storage of fibrinogen in platelets in Glanzmann's thrombasthenia. Biochim Biophys Acta. 1987;925(2):218-25.
31. Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, Esmon CT, Dale GL. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. Blood. 2000;95(5):1694-702.
32. Dale GL, Friese P, Batar P, Hamilton SF, Reed GL, Jackson KW, et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. Nature. 2002;415(6868):175-9.
33. Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataullakhanov FI, Pantelev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys J. 2012;102(10):2261-9.
34. Topal A, Kilicaslan A, Erol A, Cankaya B, Otelcioğlu Ş. Anaesthetic management with thromboelastography in a patient with Glanzmann thrombasthenia. Turk J Anaesth Reanim. 2014;42(4):227-9.
- Подоплелова Надежда Александровна, научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6932  
E-mail: podoplelovan@yandex.ru
- Баладина Анна Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биофизики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5424  
E-mail: a\_balandina@inbox.ru
- Серёгина Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории биофизики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5424  
E-mail: elsereg@inbox.ru
- Бондар Елена Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5424  
E-mail: terekhova\_elena\_@mail.ru
- Полетаев Александр Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5424  
E-mail: poletaev\_alexandr@mail.ru
- Коняшина Надежда Ивановна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5424  
E-mail: konyashinan@mail.ru
- Пантелеев Михаил Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярных механизмов гемостаза Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор кафедры медицинской физики физического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5908  
E-mail: mapantelev@yandex.ru

**Информация о соавторах:**

Дёмина Ирина Андреевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6932  
E-mail: idemina@mail.ru