

2. Sacchi S., Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J., Rios M.B., Giles F.J., et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer*. 1999; 86(12): 2632–41.
3. Gratwohl A., Hermans J., Niederwieser D., Frasson F., Arcese W., Gahrton G., et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: long-term results Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12(5): 509–16.
4. Cortes J., Kim D.W., Raffoux E., Martinelli G., Ritchie E., Roy L., et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008; 22(12): 2176–83. doi: 10.1038/leu.2008.221.
5. Kantarjian H.M., Cortes J., O'Brien S., Giles F.J., Albitar M., Rios M.B., et al. Imatinib mesylate (ST1571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood*. 2002; 99(10): 3547–53.
6. Palandri F., Castagnetti F., Testoni N., Luatti S., Marzocchi G., Bassi S., et al.; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*. 2008; 93(12): 1792–6. doi: 10.3324/haematol.13068.
7. Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E., Goldman J.M., Miller C.B., Ottmann O.G., et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002; 99(10): 3530–9.
8. Sureda A., Carrasco M., Miguel M., Martinez J.A., Conde E., Sanz M.A., et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Haematologica*. 2003; 88(11): 1213–20.
9. Saglio G., Hochhaus A., Goh Y.T., Masszi T., Pasquini R., Maloisel F., et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010; 116(16): 3852–61. doi: 10.1002/cncr.25123.
10. Deau B., Nicolini F., Guilhot J., Huguet F., Guerci A., Legros L., et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk. Res.* 2011; 35(6): 777–82. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.004.
11. Fruehauf S., Topaly J., Buss E.C., Fischer T., Ottmann O.G., Emmerich B., et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer*. 2007; 109(8): 1543–9.
12. Quintás-Cardama A., Kantarjian H.M., Garcia-Manero G., O'Brien S., Faderl S., Ravandi F., et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. *Leuk. Lymphoma*. 2007; 48(2): 283–9.
13. Kantarjian H.M., O'Brien S., Keating M., Beran M., Estey E., Giralt S., et al. Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1997; 11(10): 1617–20.
14. Kantarjian H.M., O'Brien S., Keating M., Beran M., Estey E., Giralt S., et al. Results of decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) therapy in 130 patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2003; 98(3): 522–8.
15. Oki Y., Kantarjian H.M., Gharibyan V., Jones D., O'Brien S., Verstovsek S., et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2007; 109(5): 899–906.
16. Janssen J., Denkers F., Valk P., Cornelissen J., Schuurhuis G., Ossenkoppele G. Methylation patterns in CD34 positive chronic myeloid leukemia blast crisis cells. *Haematologica*. 2010; 95(6): 1036–7. doi: 10.3324/haematol.2009.015693.
17. Jelinek J., Gharibyan V., Estecio M., Kondo K., He R., Chung W., et al. Aberrant DNA methylation is associated with disease progression, resistance to imatinib and shortened survival in chronic myelogenous leukemia. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22110. doi: 10.1371/journal.pone.0022110.
18. Uehara E., Takeuchi S., Yang Y., Fukumoto T., Matsushashi Y., Tamura T., et al. Aberrant methylation in promoter-associated CpG islands of multiple genes in chronic myelogenous leukemia blast crisis. *Oncol. Lett.* 2012; 3(1): 190–2.
19. Ghez D., Micol J., Pasquier F., Auger N., Saada V., Spentchian M., et al. Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(17): 3666–70. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.147.
20. Li L., Wang L., Li L., Wang Z., Ho Y., McDonald T., Holyoake T., et al. Activation of p53 by SIRT1 inhibition enhances elimination of CML leukemia stem cells in combination with imatinib. *Cancer Cell*. 2012; 21(2): 266–81. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.020.
21. Zhang B., Strauss A., Chu S., Li M., Ho Y., Shiang K., et al. Effective targeting of quiescent chronic myelogenous leukemia stem cells by histone deacetylase inhibitors in combination with imatinib mesylate. *Cancer Cell*. 2010; 17(5): 427–42. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.011.

Поступила 06.09.16

Принята к печати 22.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.295-055.5/.7-07

Кумскова М.А., Яструбинская О.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Двирный В.Н.,
Коняшина Н.И., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Зозуля Н.И.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БЕРНАРА–СУЛЬЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр Минздрава России», 126167, г. Москва, Россия

Синдром Бернара–Сульт (СБС) – одна из редких форм наследственных тромбоцитопатий. Основой патогенеза СБС является дефицит или дефект гликопротеинового комплекса GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов – главного тромбоцитарного рецептора для фактора Виллебранда (vWF). При связывании vWF с комплексом GPIb-IX-V происходят инициация первичного гемостаза и обеспечение адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосуда. Диссоциация плазменного, сосудистого и тромбоцитарного звеньев коагуляции приводит к развитию геморрагического синдрома микроциркуляторного или смешанного типов, характерные особенности которых описаны в клиническом случае больной СБС. Алгоритм диагностики СБС включает в себя оценку функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов с обязательным использованием метода проточной цитофлюориметрии, позволяющего выявить дефицит комплекса GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов.

Ключевые слова: синдром Бернара–Сульт; тромбоциты; макротромбоцитопения; наследственные тромбоцитопатии; функция тромбоцитов; коагулопатии; гемостаз.

Для цитирования: Кумскова М.А., Яструбинская О.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Двирный В.Н., Коняшина Н.И., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Зозуля Н.И. Особенности диагностики синдрома Бернара–Сульт. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 2016; 61(4): 217–221. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-217-221>

Для корреспонденции:

Кумскова Мария Алексеевна, врач-гематолог научно-консультативного отдела коагулопатий «Гематологический научный центр» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: kumskova.m@blood.ru.

For correspondence:

Kumskova Maria A., hematologist of the National Research Center for Hematology. Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: kumskova.m@blood.ru.

Information about authors:

Kumskova M.A., <http://orcid.org/0000-0002-2477-3011>, Scopus Author ID: 36651226000, Researcher ID: A-7994-2016; Yastrubinskaya O.I., Scopus Author ID: 26424146000; Likhacheva E.A., Scopus Author ID: 7004371191; Vasiliev S.A., Scopus Author ID: 36973343200; Dvirnyk V.N. Scopus Author ID: 36503832100; Konyashina N.I., Scopus Author ID: 36650927000; Alradi L.S., <http://orcid.org/0000-0002-6702-9575>, Researcher ID: I-2390-2016, Scopus Author ID: 6506792955; Moiseeva T.N., Scopus Author ID: 7004165307; Zozulya N.I., <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>, Researcher ID: N-3151-2014, Scopus Author ID: 24451501900.

Kumskova M.A., Yastrubinskaya O.I., Likhachyova E.A., Vasiliev S.A., Dvirnyk V.N.,
Konyashina N.I., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Zozulya N.I.

FEATURES OF DIAGNOSTICS OF BERNARD-SOULIER SYNDROME

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Bernard–Soulier syndrome (BSS) is the rare platelet disorder. It is caused by the deficiency or defect of the glycoprotein (GP) Ib-IX-V complex on the surface of platelets – the main receptor for von Willebrand factor (vWF). Binding of vWF with GP Ib-IX-V complex initiates primary hemostasis and provides platelets adhesion at the site of the injured blood vessel. Dissociation of plasma, vascular and thrombocytic hemostasis gives rise to the development of the microcirculatory or mixed hemorrhagic syndrome. The typical features of such types are considered in the clinical case of the BSS female patient. Diagnostic algorithm for BSS includes the evaluation of functional properties, morphology and biochemical characteristics of platelets with the compulsory use of flow cytometry, allowing to reveal the deficiency of GP Ib-IX-V complex on the surface of platelets.

Key words: Bernard–Soulier syndrome; platelets; macrothrombocytopenia; inherited platelet disorders; platelet function; coagulopathy; hemostasis.

For citation: Kumskova M.A., Yastrubinskaya O.I., Likhachyova E.A., Vasiliev S.A., Dvirnyk V.N., Konyashina N.I., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Zozulya N.I. Features of diagnostics of Bernard–Soulier syndrome. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)* 2016; 61(4): 217-221. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-217-221>

Commendation. The authors thank I.A. Demina for performing flow cytometry assay.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12 October 2016

Accepted 22 November 2016

Наследственные тромбоцитопатии представляют собой гетерогенную группу генетически обусловленных заболеваний с функциональной недостаточностью тромбоцитов, обусловленной дефектами мембранной структуры клеток, нарушением содержания внутриклеточных гранул и повреждением сигнальных путей передачи. Жизнеугрожающие кровотечения при наследственном нарушении функции тромбоцитов встречаются редко (1:1000 населения), в то время как спонтанные и посттравматические кровотечения из слизистых, экхимозы распространены достаточно широко [1]. Дифференциальная диагностика различных форм тромбоцитопатий основывается на определении функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов [2].

Этиология. Синдром Бернара–Суллье (СБС), также известный как геморрагическая тромбоцитарная дистрофия, является наследственным дефектом созревания мегакариоцитов и проявляется геморрагическим синдромом по микроциркуляторному и смешанному типам. В основе патогенеза заболевания лежит количественный дефект или снижение функциональной активности комплекса GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Комплекс GPIb-IX-V является основным тромбо-

цитарным рецептором для фактора Виллебранда (vWF), при связывании с которым происходят инициация первичного гемостаза и обеспечение адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосуда [3]. GPIb-IX-V состоит из четырех субъединиц: GPIb α (143 кД), GPIb β (22 кД), GPIX (20 кД) и GPV (83 кД). Это гептамер, в котором одна молекула GPV нековалентно связана с двумя молекулами GPIb и GPIX. Связывание с vWF происходит посредством N-терминального конца GPIb α (рис. 1). В дополнение к этому N-терминальный домен GPIb α является основным участком связывания для множества лигандов, отвечающих за взаимодействие тромбоцитов с субэндотелиальным матриксом и другими клетками при воспалении и тромбозе. Кроме того, GPIb-IX-V является ключевым рецептором при регулировке тромбоцитарного каскада свертывания, в частности внутреннего пути активации, посредством связывания N-терминального конца GPIb α с тромбином, факторами свертывания крови XI и XII, высокомолекулярным кининогеном и α -тромбином. Также GPIb-IX-V отвечает за поддержание формы активированного тромбоцита путем связывания поверхности тромбоцита с микротрубочками и микрофиламентами цитоскелета. Плотность гликопротеинового комплекса составляет 25 000 единиц на 1 тромбоцит [4–6].

СБС наследуется по рецессивно-аутосомному типу. Известно 112 мутаций генов *GPIBA* (17q13.2, 45 мутаций преимущественно по типу делеции и нонсенс-мутаций), *GPIBB* (22q11.21, 38 мутаций преимущественно миссенс-мутаций) и *GP9* (3q21.3, 28 мутаций преимущественно миссенс-мутаций), кодирующих субъединицы гликопротеинового комплекса GPIb α , GPIb β и GPIX соответственно. Мутация в гене *GPIBB* часто также ассоциирована с наличием врожденных пороков развития сердца, лицевой мальформацией, аплазией тимуса – симптомами, характерными для синдрома Ди Джорджи. Наличие у таких пациентов макротромбоцитопении и геморрагического синдрома требует исключения СБС [7]. После удаления сигнального белка GP состоят из N-терминальных доменов, богатых повторами лейцина (LRR), трансмембранной спирали и короткого цитоплазматического конца (рис. 2) [8]. Большинство мутаций приводит к нарушению взаимодействия между субъединицами, в результате чего значительно снижается экспрессия всего комплекса на поверхности тромбоцитов. Однако возможны варианты, когда комплекс GPIb-IX-V содержится в нормальном количестве или незначительно снижен, но теряет способность связываться с vWF. Чаще всего это ассоциировано с мутацией гена *GPIBA* (p.Leu73Phe, p.Ala156Val и p.Asn41His). При данных мутациях отмечается доминантный тип наследования СБС. Характерной клинической картиной для СБС является умеренная тромбоцитопения с незначительно увеличенным средним объемом тромбоцитов [9, 10]. Кроме того, в результате дефицита

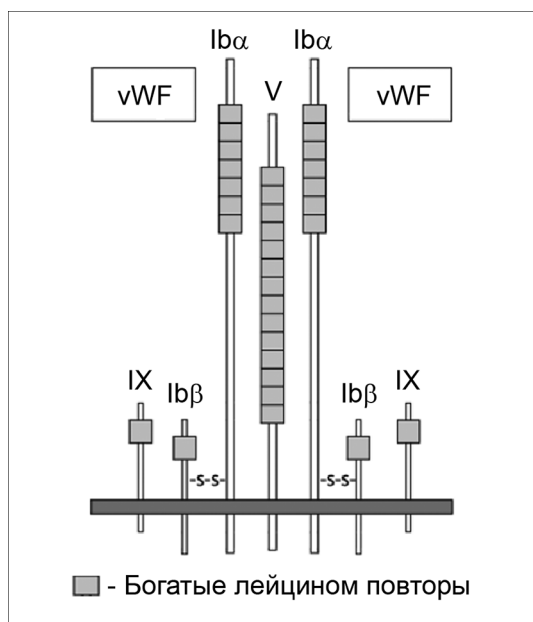


Рис. 1. Схематичное изображение комплекса GPIb-IX-V [4].

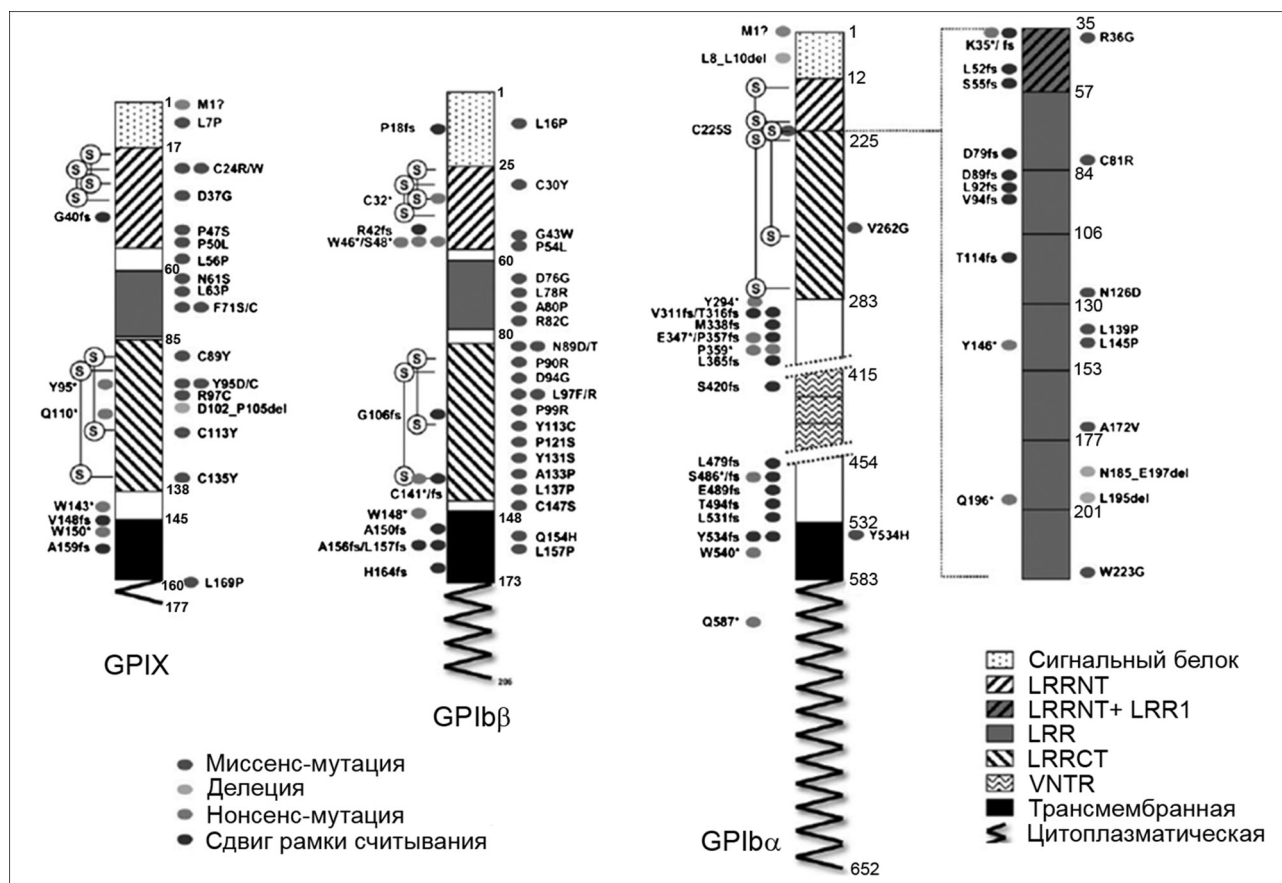


Рис. 2. Схематическое представление *GPIIb*, *GPIIb* и *GPIIX*, отражающее разные домены [8]. Локализация мутация отмечена относительно базы данных UniProt под номером P07359, P13224 и P14770 соответственно. Позиции LRRNT состоят из LRR1, LRR2–8 и LRRCT *GPIIa* [24]. По данным P. McEwan и соавт. [25], ковалентные дисульфидные связи гена *GPIIX* основаны на консервативной последовательности *GPIIX* с *GPIIb*.

GPIIb-IX-V в тромбоцитах при СБС в условиях стимуляции отмечаются повышенный выход фосфатидилсерина на поверхность тромбоцитов и значительное снижение внутреннего мембранного потенциала митохондрий, что является начальными признаками апоптоза [11].

Частота встречаемости СБС менее 1 случая на 1 млн населения. В литературе имеется всего около 110 описанных клинических случаев. Однако не исключено, что данная патология может встречаться и чаще ввиду недостаточного обследования населения с геморрагическим синдромом.

Впервые СБС был описан в 1948 г. французскими гематологами J. Bernard и J. Soulier [12], которые обнаружили у молодого человека с удлинённым временем кровотечения тромбоцитопению с гигантскими тромбоцитами. В своей статье они описали это как геморрагическую тромбоцитарную дистрофию. Манифестация заболевания чаще всего происходит сразу после рождения или в раннем детстве и проявляется в виде петехиальной геморрагической сыпи, экхимозов, носовых и десневых кровотечений. Реже отмечаются желудочно-кишечные кровотечения и гематурия. Выраженный геморрагический синдром чаще всего появляется при травмах, начале менструаций у девушек, хирургических вмешательствах, в том числе при аденодонзилэктомии, экстракции зубов. Массивные гематомы мягких тканей встречаются редко. Тяжесть и частота возникновения геморрагического синдрома могут различаться среди пациентов [13, 14].

Приобретенный СБС может встречаться у больных острым миелоидным лейкозом. В результате повышения концентрации гранулоцитарной эластазы происходит разрушение комплекса *GPIIb-IX-V* на поверхности тромбоцитов [15].

Диагностика. Критериями диагноза СБС являются наличие геморрагического синдрома у больного и его родственников, макротромбоцитопения, лабораторное подтверждение качественного дефекта тромбоцитов в виде снижения комплекса *GPIIb-IX-V* на поверхности тромбоцитов. При выявлении клиниче-

ских проявлений тромбоцитопатии вторым этапом диагностики является выполнение клинического анализа крови с обязательным подсчетом количества тромбоцитов по Фонио. Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию о количестве и размере тромбоцитов, наличии их конгломератов. Важно помнить, что наличие тромбоцитопении в общем анализе крови не исключает наследственного качественного дефекта тромбоцитов. В группе наследственных тромбоцитопатий с тромбоцитопенией выделяют подгруппы в зависимости от размера тромбоцитов:

- с микротромбоцитопенией – размер тромбоцитов менее 2 мкм (синдром Вискотта–Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения);
- с нормотромбоцитопенией – от 2 до 4 мкм (врожденная мегакариотарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, мегакариотарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом);
- с макротромбоцитопенией – более 5 мкм (СБС, псевдоблезнь Виллебранда, синдром серых тромбоцитов, группа синдромов MYH9 и др.) [16, 17].

Третий этап лабораторной диагностики – проведение оптической агрегометрии. В настоящее время данный метод является основным для подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов. Метод оптической агрегометрии основан на оценке фотометром светопропускающей способности (агрегации в %) богатой тромбоцитами цитратной плазмы при добавлении в нее агонистов агрегации ристомидина, аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, адреналина, арахидоновой кислоты, тромбосана. С целью подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов исследование необходимо повторить как минимум один раз. Кроме того, при исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов необходимо собрать подробный анамнез о приеме лекарственных и гомеопатических препаратов, которые могут влиять на результат анализов. Лишь для небольшого числа тромбоцитопатий

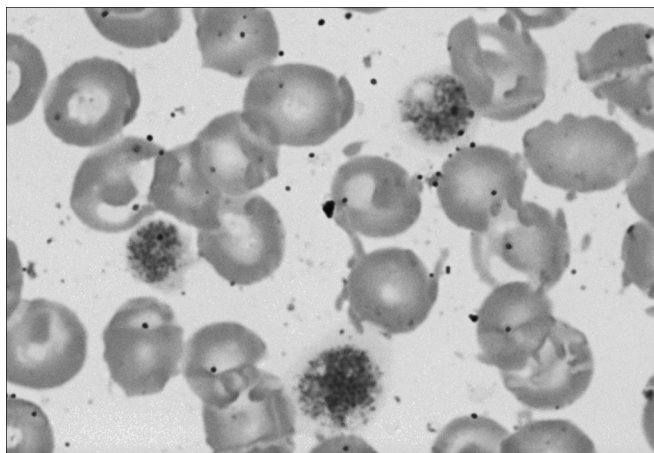


Рис. 3. Гигантские тромбоциты при синдроме Бернара–Сулье. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 500.

существует специфическая картина нарушения агрегаций, которая помогает врачу установить соответствующий диагноз. Но даже типичная кривая агрегации не позволяет дифференцировать подтипы внутри конкретного диагноза. С целью верификации диагноза проводят исследование функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Тест основан на определении специфических антител, меченных флюорофорами, связывающихся с тромбоцитарными антигенами. Особенностью настоящего метода также является то, что исследуют тромбоциты как в покое, так и при активации пептидными аналогами коллагена и тромбина. В целом проточная цитофлуориметрия позволяет определить активность поверхностных интегринов (способность к адгезии), гликопротеинов (способность к агрегации), состояние внутриклеточных компонентов тромбоцитов (α и плотных гранул), выход фосфатидилсерина на поверхность тромбоцитов – маркера максимальной степени активации. Это является клинически значимым, так как дает возможность выявить индивидуальные особенности, прогнозировать изменение свойств тромбоцитов, в том числе при назначении терапии. В качестве контроля использовали данные 10 здоровых взрослых доноров [18].

В отличие от других тромбоцитопатий СБС имеет характерную лабораторную картину – макротромбоцитопения в мазке крови, снижение агрегации тромбоцитов с ристомиином на фоне нормальной агрегации с остальными агонистами, также может наблюдаться понижение агрегации с тромбином. При исследовании тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии отмечается снижение комплекса GPIb-IX-V.

С целью дифференциальной диагностики СБС необходимо исключить такие наследственные заболевания, как болезнь Виллебранда (снижение активности и/или количества vWF, нормальный размер тромбоцитов), синдром Вискотта–Олдрича и X-сцепленную тромбоцитопению (микротромбоцитопения в мазке крови), группу синдрома гена *MUN9* (нейтрофильные включения) и другие тромбоцитопатии, ассоциированные с макротромбоцитопенией [19]. Учитывая особенности дебюта заболевания в раннем детском возрасте с тромбоцитопенией в клиническом анализе крови, СБС очень часто принимают за идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру. Многие больные СБС имеют в анамнезе лечение глюкокортикоидами, спленэктомии без значимого клинического эффекта [20].

Лечение. Тактика терапии СБС зависит от клинической картины заболевания. Такие геморрагические проявления, как носовые и десневые кровотечения, купируют антифибринолитическими препаратами (транексамовая и аминокапроновая кислота, гемостатическая губка). При развитии массивных кровотечений, проведении оперативных вмешательств (в том числе при экстракции зубов) препаратом выбора является recombinant активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa, эптаког альфа) в дозе 70–90 мкг/кг каждые 2–4 ч [21]. Доза может варьировать в зависимости от клинической картины или объема оперативного вмешательства. В терапевтических дозах rFVIIa напрямую независимо от тканевого фактора активирует FX на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. В результате этого происходит

Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии у больной С.

Параметр	Значение параметра	
	у больной С.	у здоровых доноров ($n = 10$)
CD42b, усл.ед.:		
неактивированные тромбоциты	0	2471–5347
активированные тромбоциты	0	1991–5136
CD61, усл.ед.:		
неактивированные тромбоциты	6738	1982–4000
активированные тромбоциты	10542	3828–7030
PAC1, усл.ед.:		
неактивированные тромбоциты	128	89–135
активированные тромбоциты	936	884–2476
Mерacrine, усл.ед.:		
неактивированные тромбоциты	2114	655–1179
активированные тромбоциты	1090	107–236
Индекс активации	1,9	3,4–6,7
CD62p, усл.ед.:		
неактивированные тромбоциты	1089	304–631
активированные тромбоциты	49365	11453–17159
Annexin V, %:		
неактивированные тромбоциты	0,9	0,33–1,5
активированные тромбоциты	2,7	2,5–38

Примечание. CD42b – GPIb-IX-V; CD61 – суммарная фракция интегрина α IIb β 3 (GPIIb-IIIa); PAC1 – активная форма интегрина α IIb β 3; Мерacrine – наличие плотных гранул; CD62p – P-селектин α -гранул; Annexin V – фосфатидил-положительные тромбоциты; усл.ед. – условные единицы флюоресценции.

усиление местного образования FXa, тромбина и фибрина. Ввиду особенностей патогенеза СБС и нарушения связи имеющих тромбоцитов с vWF при жизнеугрожающих кровотечениях рекомендовано проводить трансфузию концентрата тромбоцитов. В данном случае нельзя забывать о риске развития антитромбоцитарных антител, что может привести к значимому ухудшению течения основного заболевания. В редких случаях при тяжелом течении СБС возможно проведение трансплантации костного мозга [22]. Кроме того, на сегодняшний день активно ведутся разработки в области генной терапии СБС путем встраивания человеческого *GPIBA* посредством лентивирусного вектора, получены предварительные положительные результаты при применении данной терапии у мышей [23].

Приводим клиническое наблюдение больной с синдромом Бернара–Сулье.

Больная С., 32 года, обратилась в ФГБУ ГНЦ Минздрава России (Москва) с целью диагностики и определения тактики ведения с жалобами на спонтанные и посттравматические гематомы, меноррагии. Геморрагические проявления отмечались с раннего детства в виде спонтанных и посттравматических экхимозов и гематом, длительных носовых и десневых кровотечений, требующих вызовов бригады скорой помощи. В возрасте 2 лет было выявлено снижение тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ и установлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. С терапевтической целью была выполнена спленэктомия, осложнившаяся развитием геморрагического синдрома в послеоперационном периоде. Повышения тромбоцитов после спленэктомии не отмечалось. С 13 лет наблюдались меноррагии с развитием хронической постгеморрагической анемии. Уменьшение менструальных кровотечений отмечалось при приеме заместительной гормональной терапии. В возрасте 16 лет развилось спонтанное кровоизлияние в брюшную полость. Была проведена лапаротомия, осложнившаяся развитием кровотечения в раннем послеоперационном периоде. В возрасте 31 года пациентку госпитализировали в стационар по месту жительства в связи с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием субдуральной гематомы, через месяц у нее произошло повторное спонтанное кровоизлияние в головной мозг. Проводили гемостатическую терапию свежесмороженной плазмой. Неврологической симптоматики не отмечалось. Сведений о наличии семейной отягощенности по коагулопатиям не имеется.

В результате обследования у пациентки в клиническом анализе крови по данным автоматического анализатора выявлено снижение концентрации тромбоцитов до $5 \times 10^9/\text{л}$, при подсчете тромбоцитов по Фаною — $68 \times 10^9/\text{л}$. При морфологическом исследовании выявлены гигантские тромбоциты без дополнительных включений (рис. 3). Исследование методом световой агрегометрии не проводили в виду снижения концентрации тромбоцитов менее $80\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$. С целью верификации диагноза больную направили в ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (Москва) для проведения исследования функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитофлюориметрии на приборе Novocyt («Acea Bioscience», США). По результатам ФАТ было выявлено отсутствие гликопротеина GPIb-IX-V в сочетании с дефицитом и дисфункцией плотных гранул. Повышенное содержание суммарной фракции интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и α -гранул, возможно, компенсаторного характера (см. таблицу). При измерении показателей плазменного звена гемостаза значимых изменений не выявлено. Молекулярно-генетическую диагностику не проводили.

Таким образом, в результате проведенного обследования у больной С. были выявлены:

- макротромбоцитопения, подтвержденная морфологическим исследованием тромбоцитов в мазке;
- отсутствие нарушений в плазменном гемостазе;
- отсутствие комплекса GPIb-IX-V при проведении ФАТ.

На основании имеющихся клинико-лабораторных данных установлен диагноз СБС. С учетом анамнеза, тяжелого клинического фенотипа заболевания была рекомендована терапия rFVIIa. После назначения терапии rFVIIa у больной С. отмечено значительное уменьшение длительности кровотечения: для купирования одного геморрагического эпизода требовалось 2 введения препарата с интервалом в 4 ч. Улучшение клинической картины заболевания позволило пациентке быть социально активной.

В будущем планируется проведение молекулярно-генетической диагностики у больной и ее родственников.

Таким образом, наследственные тромбоцитопатии требуют комплексного подхода к диагностике начиная с тщательного сбора анамнеза, объективного осмотра и заканчивая проведением специфических тестов. Отсутствие наследственности не исключает наличия дефекта в генах, ответственных за функцию тромбоцитов. При диагностическом поиске наследственных тромбоцитопатий должны быть исключены вторичные тромбоцитопении, нарушения плазменного гемостаза, первичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания. 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 с целью своевременной коррекции терапии.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Ирине Андреевне Деминой за проведение исследования проточной цитофлюориметрии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

14. Демина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 2(1): 54–60.
15. Кумскова М.А., Демина И.А., Подоплелова Н.А., Баландина А.Н., Серегина Е.А., Бондар Е.В. и др. Диагностика тромбастении Гланцмана с помощью исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14(4): 17–24.
16. Демина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Яструбинская О.И., Пантелеев М.А. Синдром Германского-Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(4): 41–4.
17. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Кумскова М.А. *Федеральные рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий у детей и подростков*. М.: Издательство НОДГО; 2015.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Daskalakis M., Colucci G., Keller P., Rochat S., Silzle T., Biasiutti F.D., et al. Decreased generation of procoagulant platelets detected by flow cytometric analysis in patients with bleeding diathesis. *Cytometry Part B Clin. Cytom.* 2014; 86(6): 397–409. doi: 10.1002/cyto.b.21157.

2. Bolton-Maggs P.H., Chalmers E.A., Collins P.W., Harrison P., Kitchen S., Liesner R.J., 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.
3. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic thrombocytic dystrophy) *Orphanet. J. Rare Dis.* 2006; 1: 46.
4. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D. Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2000; 222–40.
5. Andrews R.K., Berndt M.C. Bernard-Soulier syndrome: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(6): 656–62.
6. Renhao L., Jonas E. The Organizing Principle of Platelet Glycoprotein Ib-IX-V Complex. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11(4): 605–14.
7. Kunishima S., Imai T., Kobayashi R., Kato M., Ogawa S., Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb/IIIa mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr. Int.* 2013; 55(4): 434–7.
8. Savoia A., Kunishima S., De Rocco D., Zieger B., Rand M.L., Pujol-Noix N., et al. Spectrum of mutations in Bernard-Soulier syndrome. *Hum. Mutat.* 2014; 35(9): 1033–45.
9. Hadjicacem B., Elleuch H., Gargouri J., Gargouri A. Bernard-Soulier syndrome: novel nonsense mutation in GPIIb/IIIa gene affecting GPIIb-IX complex expression. *Ann. Hematol.* 2009; 88(5): 465–72.
10. Savoia A., Pastore A., De Rocco D., Civaschi E., Di Stazio M., Bottega R., et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica*. 2011; 96(3): 417–23.
11. Nurden A.T., Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Br. J. Haematol.* 2014; 165(2): 165–78.
12. Bernard J., Soulier J.P. Sur une nouvelle variété de dystrophie thrombocytaire-hémorragique congénitale. *Semin. Hop. Paris*. 1948; 24: 3217.
13. Nurden A.T. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(8): 1773–82.
14. Demina I.A., Kumsikova M.A., Panteleev M.A. Thrombocytopathy. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology (Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii)*. 2015; 2(1): 54–60. (in Russian)
15. Aziz K.A. An acquired form of Bernard Soulier syndrome associated with acute myeloid leukemia. *Saudi Med. J.* 2005; 26 (7): 1095–1098.
16. Kumar R., Kahr W.H. Congenital thrombocytopenia clinical manifestations, laboratory abnormalities, and molecular defects of a heterogeneous group of conditions. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 27(3): 465–94.
17. Thon J.N., Italiano J.E. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; (210): 3–22. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5_1.
18. Kumsikova M.A., Demina I.A., Podoplelova N.A., Balandina A.N., Seragina E.A., Bondar E.V., et al. Diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia by assessment of plasma and platelet hemostatic parameters. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology (Russian Journal (Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii))*. 2015; 14(4): 17–24. (in Russian)
19. Demina I.A., Zozulya N.I., Likhacheva E.A., Vasilyev S.A., Yastrubinskaya O.I., Panteleev M.A. The Germansky-Pudlack syndrome: Differential diagnosis of a rare hereditary thrombocytopathy. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2015; 60(4): 41–4. (in Russian)
20. Rumiyansev A.G., Maschan A.A., Kumsikova M.A. *Federal recommendations of diagnostics and treatment of platelet disorders in children*. Moscow: National Society of Pediatric Hematology and Oncology; 2015. (in Russian)
21. Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2009; 7(1): 24–8.
22. Locatelli F., Rossi G., Balduini C. Hematopoietic stem-cell transplantation for the Bernard-Soulier syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(1): 79.
23. Kanaji S., Kuether E., Fahs S., Schroeder J., Ware J., Montgomery R., Shi Q. Correction of murine Bernard-Soulier syndrome by lentivirus-mediated gene therapy. *Mol. Ther.* 2012; 20(3): 625–32. doi: 10.1038/mt.2011.231.
24. Bletter M.A., Dong X., Springer T.A. Structural basis of regulation of von Willebrand factor binding to glycoprotein Ib. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(9): 5565–79.
25. McEwan P.A., Yang W., Carr K.H., Mo X., Zheng X., Li R., et al. Quaternary organization of GPIb-IX complex and insights into Bernard-Soulier syndrome revealed by the structures of GPIIb/IIIa and GPIIb/IIIa chimera. *Blood*. 2011; 118(19): 5292–301.

Поступила 12.10.16

Принята к печати 22.11.16