

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА: КАК ПРИЙТИ К ДИАГНОЗУ?

Яковлева Е.В.^{1*}, Павленко Д.В.¹, Двирник В.Н.¹, Трацевская Ж.В.¹, Ковригина А.М.¹, Пшеничникова О.С.¹, Сурин В.Л.¹, Познякова Ю.М.¹, Юшкова Е.В.^{2,3}, Подоплелова Н.А.^{2,3}, Зозуля Н.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, 109029, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбоцитопения может быть первичной и является поводом для дифференциальной диагностики наследственных функциональных дефектов тромбоцитов.

Цель: представить трудности верификации диагноза при нарушении тромбоцитарного звена гемостаза.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение за 28-летней больной, обратившейся в связи со скудным кожно-слизистым геморрагическим синдромом и умеренной тромбоцитопенией, имеющей семейный характер. Больной были проведены все доступные рутинные и альтернативные методы исследования тромбоцитарных нарушений. Решающим методом в диагностике заболевания оказалось полногеномное секвенирование, которое в сопоставлении с морфологическими и функциональными исследованиями является перспективным инструментом для дифференциальной диагностики гетерогенных тромбоцитарных нарушений.

Ключевые слова: тромбоцитопения, тромбоцитопатия, тромбоцитарный гемостаз, макротромбоциты, полногеномное секвенирование, тубулин $\beta 1$, *TUBB1*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Павленко Д.В., Двирник В.Н., Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Познякова Ю.М., Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Зозуля Н.И. Тромбоцитарные нарушения гемостаза: как прийти к диагнозу? Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):258–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-258-270>

PLATELET HEMOSTATIC DISORDERS: HOW TO REACH A DIAGNOSIS?

Yakovleva E.V.^{1*}, Pavlenko D.V.¹, Tratevskaya Zh.V.¹, Pshenichnikova O.S.¹, Surin V.L.¹, Poznyakova J.M.¹, Yushkova E.V.^{2,3}, Podoplelova N.A.^{2,3}, Zozulya N.I.¹

¹National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

³Center "Modern methods of experimental biophysics" of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the RAS, 109029, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombocytopenia can be primary or secondary and warrants differential diagnosis of hereditary functional platelet defects.

Aim: to present the difficulties of verifying the diagnosis in disorders of the platelet component of hemostasis.

Main findings. A clinical case of a 28-year old female patient is presented. The patient presented with a mild mucocutaneous hemorrhagic syndrome and moderate thrombocytopenia of a familial nature. All available routine and alternative methods for investigating platelet disorders were performed. Whole genome sequencing proved to be a crucial diagnostic method. This genetic analysis, in comparison with morphological and functional studies, is a promising tool for the differential diagnosis of heterogeneous platelet disorders.

Keywords: thrombocytopenia, thrombocytopathy, platelet hemostasis, macrothrombocytes, whole genome sequencing, tubulin $\beta 1$, *TUBB1*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Yakovleva E.V., Pavlenko D.V., Tratevskaya Zh.V., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Poznyakova J.M., Yushkova E.V., Podoplelova N.A., Zozulya N.I. Platelet hemostatic disorders: how to reach a diagnosis? Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):258–270 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-258-270>

Введение

Тромбоцитопенией называется снижение количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, клинически значимой является тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения может быть первичной или вторичной и определяется большим разнообразием причин: нарушения тромбоцитопоэза, повышенная секвестрация в селезенке, аутоиммунная патология, инфекционный процесс, наследственное заболевание и т. д. [1–3]. Тромбоцитопатией называются качественные дефекты тромбоцитов. При различных тромбоцитопатиях количество тромбоцитов может уменьшаться (синдром Бернара — Сулье, группа синдромов МУН-9, синдром Вискотта — Олдрича), а может сохраняться в пределах нормальных значений (тромбастения Гланцмана, синдром Скотта, болезнь Германского — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси) [4–6]. Тромбоцитопения является поводом для дифференциальной диагностики наследственных функциональных дефектов тром-

боцитов. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдается группа больных с неуточненными тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями. Перспективы верификации диагноза связаны с расширением лабораторных диагностических возможностей и внедрением их в клиническую практику [7–11].

Цель настоящей работы — представить трудности верификации диагноза при нарушении тромбоцитарного звена гемостаза.

Клиническое наблюдение

Больная 28 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2024 г. в связи с умеренной тромбоцитопенией, имеющей семейный характер, и планированием беременности. В 2018 г. впервые при диспансерном обследовании в общем анализе крови у нее было выявлено умеренное снижение количества тромбоцитов до $120 \times 10^9/\text{л}$. Предыдущая

медицинская документация отсутствовала. При опросе и сборе анамнеза больная описывала незначительную кровоточивость. В течение последних 6–7 лет в летние периоды несколько раз беспокоили скудные носовые кровотечения, которые останавливала самостоятельно запрокидыванием головы и прижатием носовых ходов, отмечала десневую кровоточивость при чистке зубов, спонтанное образование экхимозов до 2 см (преимущественно на нижних конечностях). Жалоб на длительную кровоточивость после порезов и длительное заживление ран не предъявляла. Акушерско-гинекологический анамнез был без особенностей. Менструальный цикл установился с 14 лет, продолжительностью 28 дней; менструации были умеренные в течение 5 дней, беременностей и родов не было. Оперативные вмешательства отрицала. При экстракции зуба в 2014 г. патологического кровотечения не было. Физиологическая смена зубов проходила без особенностей. Из сопутствующих заболеваний сообщила о миопии. Нарушение слуха, функции почек отрицала. Среди перенесенных инфекционных заболеваний указывала краснуху, коронавирусную инфекцию, не потребовавшую госпитализации. Против коронавирусной инфекции была вакцинирована, без осложнений. Мононуклеозом не болела. Аллергологический анамнез отягощен: в весенне-летнее время беспокоили насморк, чихание. На лекарственные препараты, пищевые продукты реакции отрицала. Трансфузий компонентов крови в анамнезе не было.

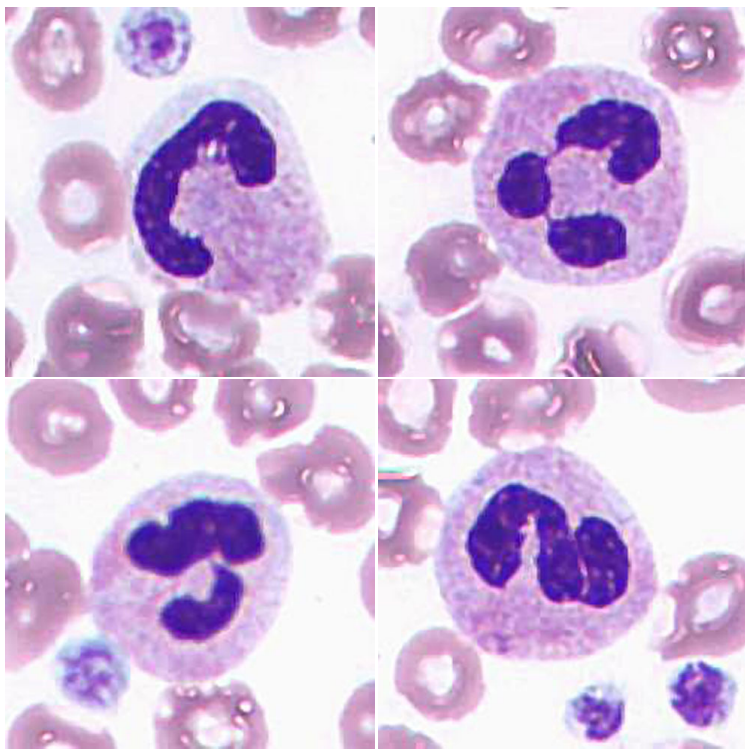


Рисунок 1. Мазок периферической крови, окраска по Романовскому, ув. $\times 1000$: макроформы тромбоцитов; отсутствие включений по типу телец Деле в нейтрофилах

Figure 1. Peripheral blood smear, Romanowsky staining, magnification $\times 1000$: macroforms of platelets; absence of neutrophils inclusions (Döhle-like bodies)

Семейный анамнез: у отца и деда по отцовской линии по лабораторным данным имела место умеренная тромбоцитопения. Отца в течение жизни кровоточивость не беспокоила, в общем анализе крови отмечалось субнормальное количество тромбоцитов ($154 \times 10^9/\text{л}$), среди которых встречались макроформы. Известно, что у отца удвоенная почка; проблем со зрением и слухом не было. В детском возрасте без осложнений была выполнена аппендэктомия. У дедушки также отмечалась тромбоцитопения в пределах $130 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагических проявлений на протяжении жизни. Мама жаловалась на кровоточивость десен в течение последнего времени. При лабораторном исследовании в общем анализе крови количество тромбоцитов у нее было в пределах нормальных значений ($217 \times 10^9/\text{л}$).

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проведено обследование больной по алгоритму диагностики приобретенных и наследственных нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. В общем анализе крови лейкоциты составили $5,92 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(3,7-9,2) \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула — без отклонений; эритроциты — $3,93 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $(4,0-5,2) \times 10^{12}/\text{л}$); гемоглобин — 114 г/л (норма 118–152 г/л), средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците оставались в пределах нормальных значений. Количество тромбоцитов при подсчете глазами в окрашенном мазке и на анализаторе было сопоставимым: $104 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(164-369) \times 10^9/\text{л}$), при этом на анализаторе средний объем тромбоцитов составил 14,7 фл (норма 9,3–12,7 фл); ширина распределения тромбоцитов — 23,9 фл (норма 10,0–17,4 фл), фракция крупных тромбоцитов была повышена до 60,6% (норма 19,3–47,1%); фракция незрелых тромбоцитов (Immature Platelet Fraction (IPF)) — 13,9%. Данные анализатора соответствовали микроскопическому исследованию: отмечался анизоцитоз тромбоцитов, причем значительная часть их была представлена макроформами, встречались единичные мегалоформы. Скопления тромбоцитов не определялись. Грануляция тромбоцитов была сохранена. Включения по типу телец Деле в лейкоцитах не обнаружены (рис. 1).

В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, а также активность фактора свертывания крови VIII и ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда были в пределах нормальных значений. Агрегометрия не выявила отклонений агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами и составила с АДФ 84% (норма 60–100%); с ристоцетином 90% (норма 60–100%); с коллагеном 88% (норма 60–100%); с адреналином 85% (норма 60–100%).

При исследовании функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитофлуориметрии выявили увеличение количества GPIIb/IIIa до и после активации, увеличение связывания с PAC-I после активации. Активность GPIb была в норме. Количество плотных гранул по флуоресценции мепакрина, объем секреции, остаточное количество плотных гранул после активации были увеличены. Уровень Р-селектина альфа-гранул на поверхности тромбоцитов был повышен. Прокоагулянтная активность не была изменена. Отмечены увеличенные параметры размера и гранулярности FSC (Forward Scatter) и SSC (Side Scatter) до и после активации.

При иммунофлуоресцентном исследовании мазков периферической крови, позволяющем оценить структурные особенности клеток, средний диаметр тромбоцитов составил 2,52 мкм (норма 1,69–2,63 мкм). Отмечалась нормальная экспрессия мембранных гликопротеинов IbIX и IIbIIIa, маркеров α -гранул: Р-селектина и фактора Виллебранда, с диффуз-

ным распределением и скоплением по краям в части тромбоцитов. Экспрессия маркера лизосом LAMP1 (Lysosomal-associated membrane protein1, гликопротеин лизосомальной мембраны) также была нормальной. Маркеры плотных гранул LAMP2 (Lysosomal-associated membrane protein 2) и CD63 — без изменений. β 1-тубулин распределялся диффузно, в отличие от контрольного образца. Немышечный миозин IIa имел нормальную экспрессию и распределение в тромбоцитах. Включений немышечного миозина IIa в нейтрофилах не обнаружено. Распределение филамина не выявило особенностей. Маркер стволовых клеток CD34 не определялся (рис. 2).

С целью исключения иммунного характера тромбоцитопении исследовали количество тромбоцит-ассоциированных антител, составившее 210 % от контроля (норма до 200 %), и определили антитела к герпесвирусам: выявили IgG к цитомегаловирусу, вирусу герпеса 1-го, 2-го типов, а также IgM и IgG к вирусу герпеса 6-го типа. При обследовании на антифосфолипидный

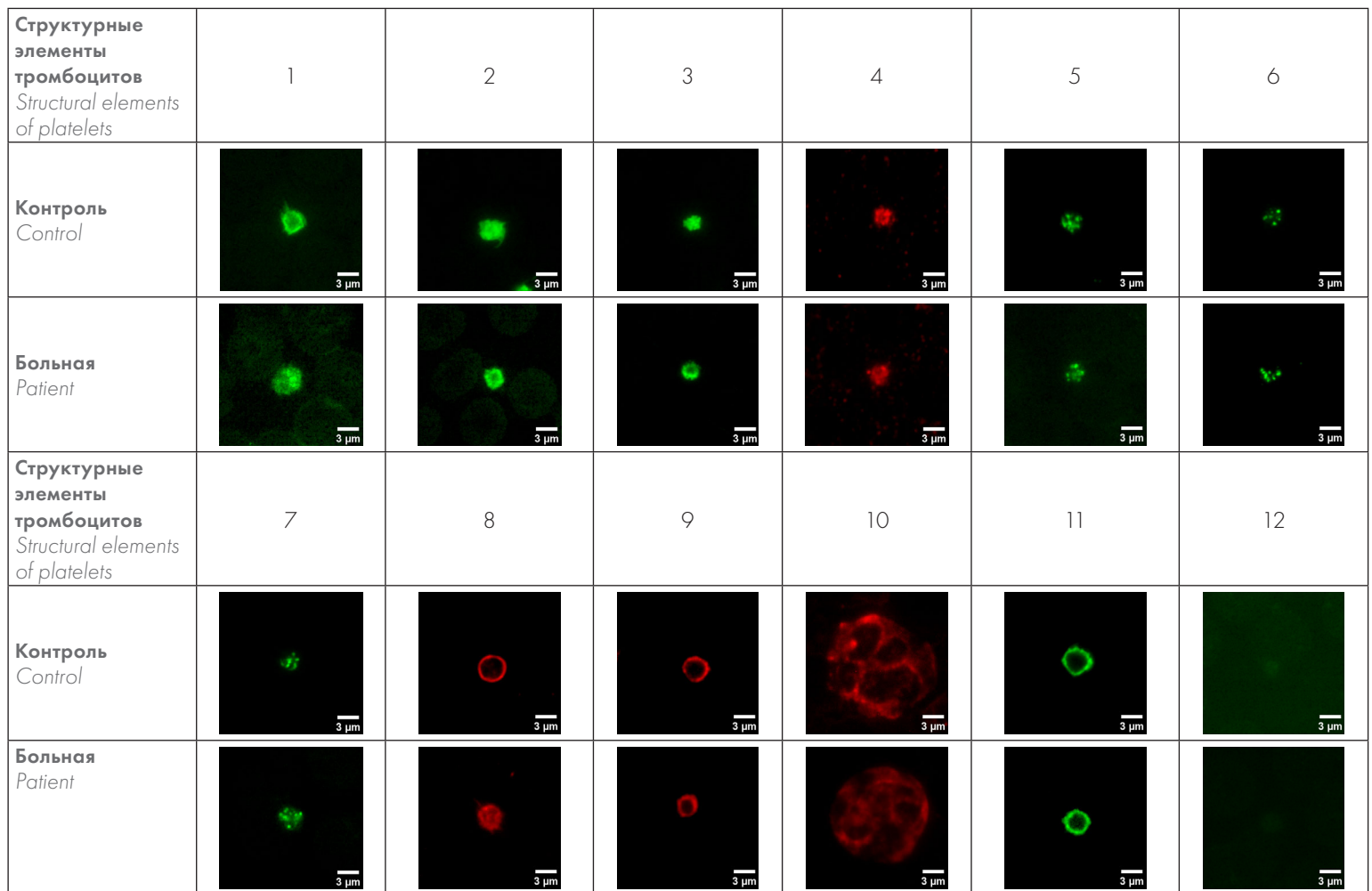


Рисунок 2. Иммунофлуоресцентное окрашивание мазков крови. Мембранные белки: 1 — GPIb/IX; 2 — GPIIb/IIIa. Маркеры α -гранул: 3 — Р-селектин; 4 — фактор Виллебранда. Маркеры лизосом: 5 — LAMP1; 6 — LAMP2; 7 — CD 63. Цитоскелетные белки: 8 — β 1-тубулин; 9 — миозин в тромбоцитах; 10 — миозин в лейкоцитах; 11 — филамин. Маркер стволовых клеток: 12 — CD34

Figure 2. Immunofluorescent staining of blood smears. Membrane proteins: 1 — GPIb/IX; 2 — GPIIb/IIIa. α — Granule Markers: 3 — P-selectin, 4 — von Willebrand factor. Lysosome markers: 5 — LAMP1; 6 — LAMP2; 7 — CD 63. Cytoskeletal proteins: 8 — β 1-tubulin; 9 — myosin in platelets; 10 — myosin in white blood cells; 11 — filamin. Stem cell marker: 12 — CD34

синдром не обнаружили антитела к бета-2-гликопротеину 1, кардиолипину; тест на волчаночный антикоагулянт был отрицательный. По данным ультразвукового исследования брюшной полости размеры печени и селезенки были в пределах нормы, лимфаденопатия не выявлена.

Таким образом, проведенные исследования выявили определенные морфологические, структурные и функциональные особенности тромбоцитов, но не позволили верифицировать тромбоцитопению/тромбоцитопатию, поэтому была выполнена пункция и трепанобиопсия костного мозга.

При цитологическом исследовании костного мозга определялось нормальное лейко-эритробластическое соотношение, отмечено сужение гранулоцитарного ростка до 50,8% с преобладанием незрелых форм, увеличение количества лимфоцитов до 16,4% и моноцитов до 4,4%. Эритроцитарный росток был сохранен, кроветворение — по нормобластическому типу. Признаки дисплазии эритроидного и гранулоцитарного ростков определялись в менее 10% клеток. Мегакариоциты выявлялись в нормальном количе-

стве, преимущественно обычной морфологии, встречались единичные гипобулярные формы. Среди мегакариоцитов преобладали пластинкообразующие формы. Определялись небольшие скопления тромбоцитов (рис. 3).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата обращала на себя внимание гипоклеточность костного мозга, костные балки были с признаками неравномерной резорбции; костномозговые полости содержали умеренно (относительно возрастной нормы) гипоклеточный костный мозг, клеточность кроветворной ткани составила 30–40%. Соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков было 2:1. Гранулоцитарный росток был умеренно сужен и представлен клетками на всех этапах дифференцировки с незначительным преобладанием зрелых форм над элементами промежуточного пула. Эритроидный росток был относительно расширен и представлен разного размера плотными скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда, с признаками омоложения. Обнаруживали увеличенное количество мегакариоцитов, располагались они разрозненно,

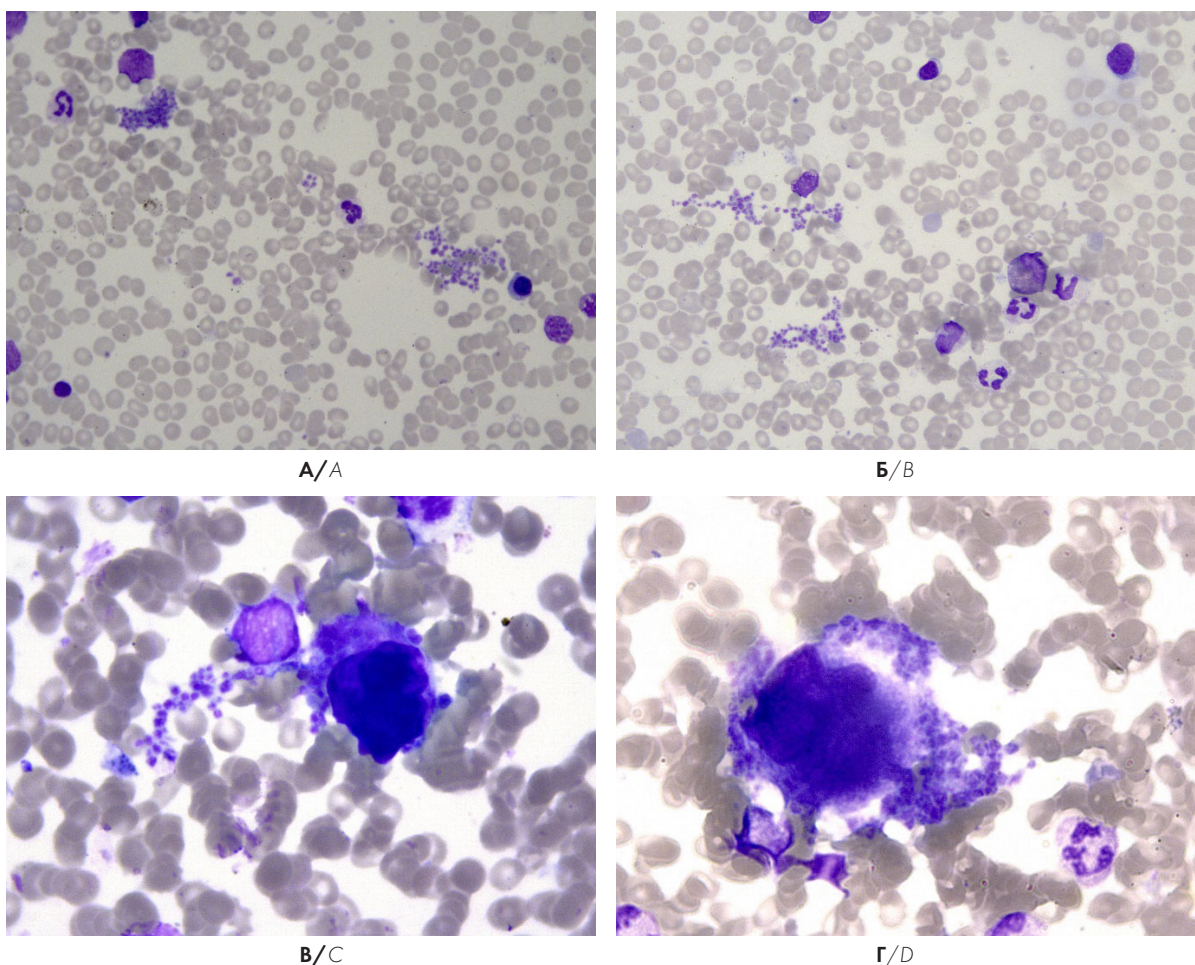


Рисунок 3. Цитологическое исследование костного мозга, окраска по Романовскому: А, Б — ув. $\times 500$: скопления тромбоцитов; В, Г — ув. $\times 1000$: мегакариоциты с активной отшнуровкой тромбоцитов

Figure 3. Cytological examination of bone marrow, Romanowsky staining: A, B — magnification $\times 500$: platelet aggregations; C, D — magnification $\times 1000$: megakaryocytes with active production of platelets

были представлены клетками обычных и небольших размеров с гипо- и нормолобулярными ядрами, обычной морфологией. Отмечались интерстициально рассеянные мелкие лимфоидные клетки и зрелые плазматические клетки. По краю среза определялось небольшое лимфоидное скопление из мелких клеток реактивного характера. В трепанобиоптате костного мозга при морфологическом исследовании элементов злокачественного роста данных в пользу опухоли гемopoэтической/лимфоидной природы не обнаружили (рис. 4).

Цитогенетическое исследование (кариотипирование) клеток костного мозга не выявило хромосомных нарушений. При исследовании пунктата костного мозга методом полимеразной цепной реакции ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека 6-го типа не были обнаружены.

Учитывая наличие макроформ тромбоцитов в мазке, а также семейный характер тромбоцитопении, данные ФАТ, была заподозрена *МУН9*-ассоциированная тромбоцитопения. При генетическом исследовании в крови больной не выявили патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *МУН9*.

После проведенного обследования больная обратилась для наблюдения в связи с наступившей беременностью. В общем анализе крови на сроке беременности 11 недель картина оставалась прежней: лейкоциты составили $7,38 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле отклонений не выявлено; эритроциты и гемоглобин были в норме ($3,93 \times 10^{12}/\text{л}$ и 121 г/л соответственно), количество тромбоцитов при подсчете на анализаторе и визуальном подсчете в окрашенном мазке составило $99 \times 10^9/\text{л}$, анизоцитоз сохранялся, визуализировались макроформы и отдельные мегалоформы тромбоцитов.

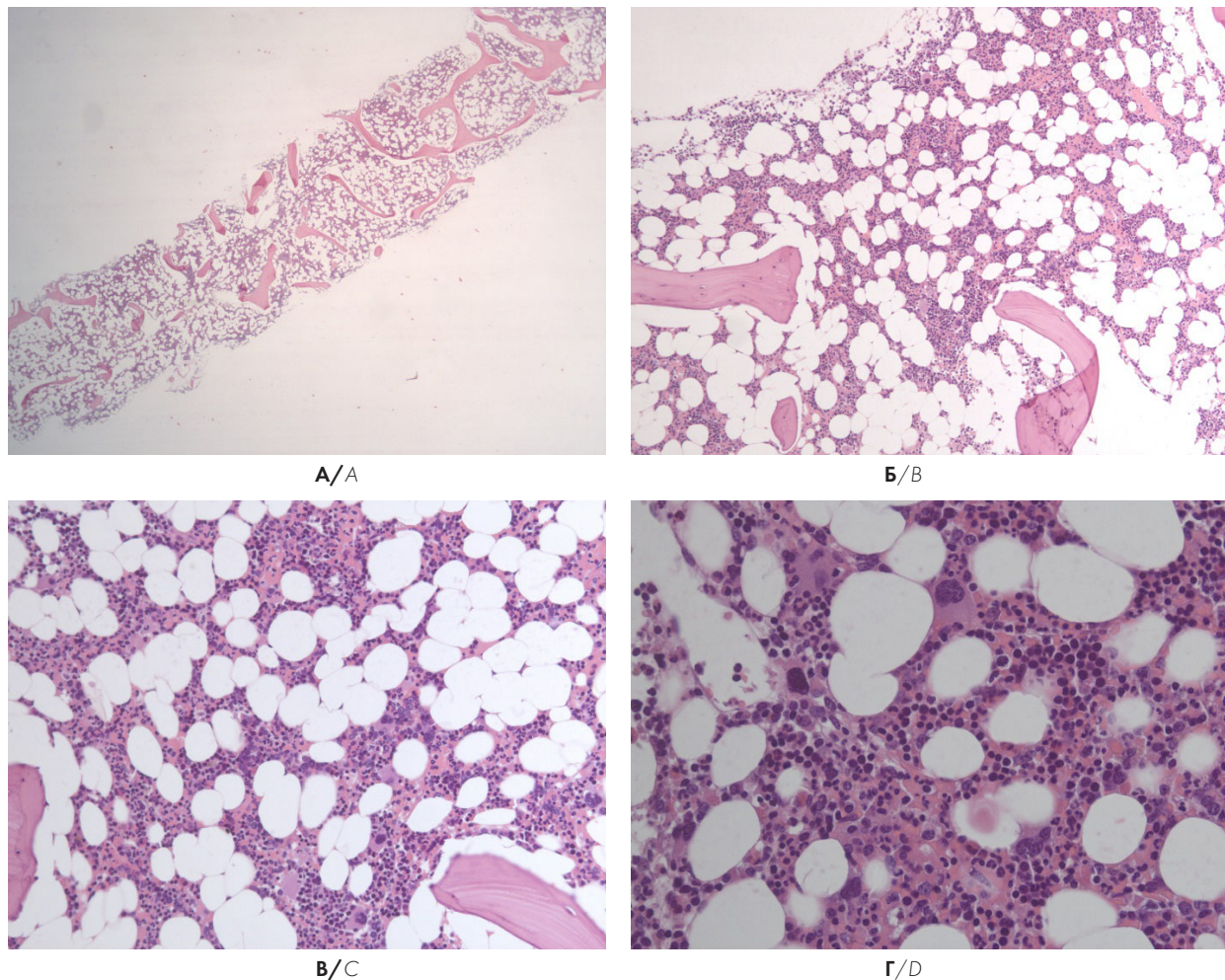


Рисунок 4. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин — эозин: А — ув. $\times 16$: трепанобиоптат костного мозга большого объема. В широких костномозговых полостях определяется гипоклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы); клеточность кроветворной ткани составляет 30–40 %; Б — ув. $\times 100$: соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков — 2:1; В — ув., $\times 200$: гранулоцитарный росток в умеренном количестве, клеточные элементы разной степени зрелости с преобладанием зрелых форм, эритроидный росток относительно расширен, эритрокариоты нормобластического ряда с признаками омоложения, присутствуют мегалобластические формы; Г — ув. $\times 400$: мегакариоты очагово в увеличенном количестве, обычных и небольших размеров с гипо- и нормолобулярными ядрами, обычной морфологии

Figure 4. Histological examination of bone marrow, hematoxylin-eosin staining: A — magnification $\times 16$: large-volume trepan biopsy of bone marrow. Hypocellular bone marrow (relative to the age norm) is determined in wide marrow cavities; the cellularity of the hematopoietic tissue is 30–40 %; B — magnification $\times 100$: the ratio of granulocytic and erythroid growths is 2:1; C — magnification $\times 200$: The granulocytic growth is moderately abundant, with cellular elements of varying degrees of maturity, with a predominance of mature forms. The erythroid growth is relatively expanded, with erythrocytes of the normoblastic series, showing signs of rejuvenation, and with the presence of megaloblastoid forms; D — magnification $\times 400$: focal increased number of megakaryocytes of regular and small size with hypo- and normolobular nuclei and regular morphology

Больная не получала какую-либо терапию. При исследовании на сроке беременности 33 недели при визуальном подсчете в окрашенном мазке насчитывали $137 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов, на анализаторе их средний объем составил 14,2 фл; ширина распределения — 20,9 фл, фракция крупных тромбоцитов была повышена до 59,5%. Морфологически сохранялся анизоцитоз тромбоцитов с наличием макроформ, отдельных мегалоформ.

По акушерским показаниям на сроке 36 недель беременности было выполнено кесарево сечение. Кровопотеря составила 415 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, швы на передней брюшной стенке зажили первичным натяжением. На 4-е сутки после родов в клиническом анализе крови гемоглобин составил 114 г/л, лейкоциты — $7,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $146 \times 10^9/\text{л}$. Была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Для верификации диагноза произведено массовое параллельное секвенирование широкого спектра генов, нарушения в которых ассоциированы с нарушениями тромбоцитопоэза. Было проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого в гене *TUBB1* был выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs2515917308 в экзоне 4 (NM_030773.4: c.754A>G), приводящий к аминокислотной замене (p. Lys252Glu), в гетерозиготном состоянии. Он зарегистрирован в контрольной выборке условно здоровых людей gnomAD v.4.1.0 с частотой 0.000000684 (ни разу не был встречен в гомозиготном состоянии) и в базах данных ClinVar и LOVD. Данный вариант не описан в литературе. Алгоритмы предсказания патогенности REVEL, MetaRNN, AlphaMissense, CADD, SIFT расценивают его как патогенный. По совокупности сведений, согласно критериям PM2, PP3, PM1, PP1 [12, 13], выявленный вариант нуклеотидной последовательности расценили как вероятно патогенный. В дальнейшем вариант был подтвержден секвенированием по Сэнгеру. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, выявлено не было. Семейное генетическое исследование показало, что вариант c.754A>G был унаследован от отца, имеющего сходный фенотип, что было подтверждено при секвенировании по Сэнгеру (данный вариант выявлен у него в гетерозиготном состоянии).

Таким образом, на основании проведенных исследований больной был установлен диагноз: *TUBB1*-ассоциированная тромбоцитопения (OMIM: 613112). Учитывая незначительные геморрагические проявления, проведение гемостатической терапии не требовалось. Динамическое наблюдение за больной продолжается.

Обсуждение

У больной со скудным анамнезом по кровоточивости отмечалась умеренная тромбоцитопения с сохраненной агрегационной функцией тромбоцитов. Учитывая

наличие макроформ и даже мегалоформ тромбоцитов в мазке крови, повышенную активность тромбоцитов по данным ФАТ, семейную тромбоцитопению, был заподозрен наследственный характер тромбоцитарного нарушения и первоначально определен ген-кандидат *МУН9* для молекулярного анализа. Был проанализирован анамнез больной, включая данные о возможных нарушениях слуха, зрения, функции почек, поскольку катаракта, нейросенсорная тугоухость, нефропатия могут быть клиническими проявлениями *МУН9*-ассоциированных заболеваний [14]. Однако молекулярно-генетическое исследование гена *МУН9* не выявило патогенных вариантов нуклеотидной последовательности.

Перечень известных заболеваний, сопровождающихся макротромбоцитопенией, широк и включает, наряду с *МУН9*-ассоциированными заболеваниями, не менее 27 нозологий [4]. Некоторые из них имеют четкие лабораторные признаки и характеризуются тяжелыми геморрагическими проявлениями (синдром Бернара — Сулье, синдром серых тромбоцитов), которых не было у больной. В других случаях макротромбоцитопения является синдромальным проявлением, наряду с пороками развития, умственными и психическими дисфункциями (синдром Ди Джорджи, синдром Якобсена) [4, 6]. Указанные синдромы обусловлены хромосомными нарушениями и имеют характерные фенотипические проявления. Также существуют макротромбоцитопении, связанные с нарушениями костномозгового кроветворения: *GF11b*-ассоциированная тромбоцитопения, *G6b-B*-ассоциированная тромбоцитопения, *SRC*-ассоциированная тромбоцитопения [4]. Указанные тромбоцитопении проявляются легкими или тяжелыми кровотечениями и патологическими изменениями в костном мозге и в периферической крови, которые не наблюдались у больной.

Большинство описаний редких макротромбоцитопений в литературе — это отдельные клинические наблюдения или серии клинических случаев, не позволяющие использовать отмеченные лабораторные изменения как патогномоничные диагностические критерии. Поэтому дальнейший выбор гена-мишени был крайне затруднителен и целесообразным являлось проведение полногеномного секвенирования, которое охватывает гены, в том числе участвующие в регуляции кроветворения, а также гены, связанные с наследственными тромбоцитопатиями. Известны данные о более 60 вариантах наследственных тромбоцитопатий, при которых более чем в 75 генах обнаруживали дефекты [4, 15].

В данном наблюдении особый интерес представляло выявление герминальных мутаций в генах *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*, которые сопряжены с развитием онкогематологических заболеваний с предшествующей тромбоцитопенией [16–20]. В 2016 г. была пересмотрена классификация ВОЗ миелоидных неоплазий и острых

лейкозов, в нее были включены и выделены в отдельный раздел миелоидные новообразования с герминальной предрасположенностью (обусловленной наличием мутаций в генах *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*) и предшествующей тромбоцитопенией [16]. Наблюдения показали, что у больных с тромбоцитопенией/тромбоцитопатией герминальные мутации в указанных генах связаны не только с развитием острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, но и с лимфопролиферативными заболеваниями [18–22]. Диагностика герминальной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям имеет важное клиническое значение для последующего наблюдения за больными [21, 22].

По результатам полногеномного секвенирования был установлен диагноз *TUBB1*-ассоциированной тромбоцитопении (OMIM: 613112), характеризующейся макротромбоцитопенией, диффузным распределением $\beta 1$ -тубулина в тромбоците и повышенной функциональной активностью тромбоцитов. *TUBB1*-ассоциированная тромбоцитопения является редким заболеванием, и частота его в общей популяции неизвестна. По литературным данным [4], при этом заболевании либо отсутствуют, либо имеются легкие геморрагические проявления. Ген *TUBB1* локализован на длинном плече 20-й хромосомы и кодирует $\beta 1$ -тубулин [23].

Цитоскелет в мегакариоцитах и тромбоцитах формирует две полимерные системы: микротрубочки, образованные тубулинами, и микрофиламенты, образованные актинами [24]. Кроме поддержания формы клеток, микротрубочки выполняют множество функций, включая внутриклеточный транспорт, клеточную сигнализацию, подвижность клеток и митоз [24]. Тубулины — суперсемейство белков с ГТФ-азной активностью, включающее семейства α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, θ - и η -тубулинов. В тромбоцитах наиболее распространены α -, β -, γ - тубулины [24]. Известными изоформами человеческого β -тубулина в тромбоцитах являются: $\beta 1$ (*TUBB1*), $\beta 2A$ (*TUBB2A*), $\beta 2B$ (*TUBB2B*), $\beta 2C$ (*TUBB2C*), $\beta 3$ (*TUBB3*), $\beta 4$ (*TUBB4*), $\beta 5$ (*TUBB5*), $\beta 6$ (*TUBB6*) и $\beta 8$ (*TUBB8*) [24, 25]. Среди них $\beta 1$ -тубулин является основной изоформой β -тубулина и экспрессируется исключительно в мегакариоцитах и тромбоцитах [26].

Человеческий $\beta 1$ -тубулин состоит из 451 аминокислоты, а его молекулярная масса составляет 50,3 кДа. N-концевая часть β -тубулина участвует в связывании и гидролизе ГТФ, в то время как средняя часть и C-концевой фрагмент отвечают за межмолекулярные контакты и связывание белков, взаимодействующих с микротрубочками [23]. Исследования *in vitro* показали, что мегакариоциты, обработанные препаратами, которые деполимеризуют микротрубочки (винкристин или нокадазол), не образуют тромбоциты [27]. В экспериментальных моделях на мышах

с нокаутом по $\beta 1$ -тубулину была выявлена тромбоцитопения (<50 % от нормального количества тромбоцитов), вызванная дефектом образования протромбоцитов [24, 25].

На сегодняшний день количество зарегистрированных родословных с *TUBB1*-ассоциированными тромбоцитопениями ограничено [28]. Первым функциональным генетическим вариантом *TUBB1*, обнаруженным у человека, была двойная нуклеотидная замена с.128_129delAGinsCC (p.Gln43Pro). Этот вариант был выявлен у 8 (24 %) из 33 больных с необъяснимой макротромбоцитопенией. По результатам других исследований [29, 30] сообщается, что полиморфизм $\beta 1$ -тубулина p.Gln43Pro является слабым фактором риска внутричерепного кровотечения, но не защищает от острого коронарного синдрома. Генетические варианты в $\beta 1$ -тубулине с.952C>T (p.Arg318Trp); с.779T>C (p.Phe260Ser) и с.1267C>T (p.Gln423Ter) связаны с макротромбоцитопенией из-за нарушения образования протромбоцитов вследствие дефектов микротрубочек, не образующих маргинальную полосу [21]. При данных генетических дефектах аномальные кровотечения не описаны.

Т. Matsumura и соавт. [31] провели полногеномное секвенирование у членов семьи с тромбоцитопенией и миелоидными злокачественными новообразованиями и выявили новый генетический вариант *TUBB1* Thr149Pro. Другой выявленный миссенс-вариант (p.Arg251His), как показали функциональные исследования, нарушает нормальную сборку микротрубочек и приводит к неправильному формированию протромбоцитов. Исследователи обнаружили, что ядерное накопление белка p53 и экспрессия проапоптотических генов, запускаемых генотоксическим стрессом, были заблокированы в клетках с дефицитом *TUBB1*, и, соответственно, апоптоз после повреждения ДНК был снижен нокадауном *TUBB1*. Авторы показали, что дисфункция микротрубочек придает устойчивость к апоптозу, в том числе, клеткам с накопленными повреждениями ДНК, что объясняет нестабильность генома.

В 2021 г. было опубликовано описание наиболее многочисленной серии зарегистрированных на сегодняшний день случаев *TUBB1*-опосредованной тромбоцитопении, включающей 38 человек из 9 неродственных испанских семей с 6 различными вариантами *TUBB1* (p.Cys12LeufsTer12, p.Thr107Pro, p.Gln423Ter, p.Arg359Trp, p.Gly109Glu и p.Gly269Asp) [32]. У большинства носителей отмечалась макротромбоцитопения, у некоторых увеличивался только размер тромбоцитов. При вариантах p.Arg359Trp, p.Gly269Asp и p.Gly109Glu отмечалось незначительное нарушение активации тромбоцитов.

В другом исследовании идентифицировали 3 новые мутации гена *TUBB1* (с.479C>T, p.Prol60Leu, rs759117911), (с.318C>G, p.Tyr106Ter), (с.35delG,

p.Cys12Leufs*12, rs77324804), которые сочетались с врожденным гипотиреозом, обусловленным дисгенезией щитовидной железы в 3 различных семействах [33]. У больных отмечалось нормальное количество тромбоцитов, но размеры их были увеличены, при этом не было геморрагических событий.

Физиологическая роль тромбоцитов определяется их участием не только в гемостазе, но и в инфекционной защите, воспалительном и иммунном ответах. Причинами тромбоцитопении при вирусных инфекциях могут быть прямое разрушение циркулирующих тромбоцитов под действием антител, нарушение регуляции образования тромбоцитов вследствие непосредственного воздействия вирусов на мегакариocyты [34–36]. Поэтому не исключен и сочетанный вторичный иммунный характер тромбоцитопении у наблюдаемой больной, учитывая серологические исследования на герпес-вирусы.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует применение возможных лабораторных методов верификации причин тромбоцитарных нарушений. К рутинным методам относятся подсчет количества тромбоцитов на анализаторе с использованием расчетных значений

параметров тромбоцитов, морфологическое исследование тромбоцитов в окрашенном мазке, агрегометрия. Специализированными и дополнительными являются определение ФАТ методом проточной цитофлуориметрии, иммунофлуоресцентное окрашивание мазков крови с целью визуализации различных структур тромбоцитов, секвенирование по Сэнгеру, полногеномное секвенирование. Эти методы являются дорогостоящими и проводятся в специализированных центрах. Важным является их внедрение в клиническую практику. Масштабные генетические исследования позволяют получить значимую информацию о причинах нарушений тромбоцитарного звена гемостаза [37–40]. Применение секвенирования следующего поколения, в частности метода полногеномного секвенирования, является перспективным инструментом для диагностики гетерогенных тромбоцитарных нарушений. Однако оно не может являться методом диагностики первой линии, так как только сопоставление результатов морфологических, функциональных и генетических методов позволяет получить данные об этиопатогенезе заболевания и разработать диагностические алгоритмы верификации тромбоцитарных нарушений.

Литература

- Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. Crit Care Nurs Clin North Am. 2013;25(4):427–34. DOI: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.
- Puyo C.A. Thrombocytopenia. Int Anesthesiol Clin. 2001;39(1):17–34. DOI: 10.1097/00004311-200101000-00004.
- Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009;7(2):75–85. DOI: 10.2450/2008.0012-08.
- Palma-Barqueros V., Revilla N., Sánchez A., et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021;26;22(9):4521. DOI: 10.3390/ijms22094521.
- Nurden P., Stritt S., Favier R., Nurden A.T. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. Haematologica. 2021;106(2):337–50. DOI: 10.3324/haematol.2020.248153.
- Shim Y.J. Genetic classification and confirmation of inherited platelet disorders: current status in Korea. Clin Exp Pediatr. 2020;63(3):79–87. DOI: 10.3345/kjp.2019.00052.
- Zaninetti C., Wolff M., Greinacher A. Diagnosing Inherited Platelet Disorders: Modalities and Consequences. Hamostaseologie. 2021;41(6):475–88. DOI: 10.1055/a-1515-0813.
- Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Федорова Д.В. и др. Опыт использования иммунофлуоресцентного окрашивания мазков крови для диагностики наследственных тромбоцитопатий. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(3):43–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47.
- Fouassier M., Babuty A., Debord C., Béné M.C. Platelet immunophenotyping in health and inherited bleeding disorders, a review and practical hints. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(6):464–75. DOI: 10.1002/cyto.b.21892.
- Frelinger A.L., Spurgeon B.E.J. Clinical Cytometry for Platelets and Platelet Disorders. Clin Lab Med. 2023;43(3):445–54. DOI: 10.1016/j.cll.2023.04.008.
- Bourguignon A., Tasneem S., Hayward C.P. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(6):405–44. DOI: 10.1080/10408363.2022.2049199.

References

- Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. Crit Care Nurs Clin North Am. 2013;25(4):427–34. DOI: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.
- Puyo C.A. Thrombocytopenia. Int Anesthesiol Clin. 2001;39(1):17–34. DOI: 10.1097/00004311-200101000-00004.
- Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009;7(2):75–85. DOI: 10.2450/2008.0012-08.
- Palma-Barqueros V., Revilla N., Sánchez A., et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021;26;22(9):4521. DOI: 10.3390/ijms22094521.
- Nurden P., Stritt S., Favier R., Nurden A.T. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. Haematologica. 2021;106(2):337–350. DOI: 10.3324/haematol.2020.248153.
- Shim Y.J. Genetic classification and confirmation of inherited platelet disorders: current status in Korea. Clin Exp Pediatr. 2020;63(3):79–87. DOI: 10.3345/kjp.2019.00052.
- Zaninetti C., Wolff M., Greinacher A. Diagnosing Inherited Platelet Disorders: Modalities and Consequences. Hamostaseologie. 2021;41(6):475–88. DOI: 10.1055/a-1515-0813.
- Yushkova E.V., Podoplelova N.A., Fedorova D.V., et al. A single-center experience of using immunofluorescence staining of blood smears for the diagnosis of hereditary thrombocytopathies. Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v Pediatrii. 2023;22(3):43–7 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47.
- Fouassier M., Babuty A., Debord C., Béné M.C. Platelet immunophenotyping in health and inherited bleeding disorders, a review and practical hints. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(6):464–75. DOI: 10.1002/cyto.b.21892.
- Frelinger A.L., Spurgeon B.E.J. Clinical Cytometry for Platelets and Platelet Disorders. Clin Lab Med. 2023;43(3):445–54. DOI: 10.1016/j.cll.2023.04.008.
- Bourguignon A., Tasneem S., Hayward C.P. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(6):405–44. DOI: 10.1080/10408363.2022.2049199.

12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
13. Durkie M., Cassidy E.-J., Berry I., et al. ACGS (2024) Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease. Association for Clinical Genomic Science. https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf
14. Althaus K., Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):189–203. DOI: 10.1055/s-0029-1220327.
15. Zaninetti C., Greinacher A. Diagnosis of Inherited Platelet Disorders on a Blood Smear. *J Clin Med.* 2020;17;9(2):539. DOI: 10.3390/jcm9020539.
16. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
17. Andres O., König E.M., Althaus K., et al. Use of targeted high-throughput sequencing for genetic classification of patients with bleeding diathesis and suspected platelet disorder. *TH Open* 2018;2(4):e445–54. DOI: 10.1055/s-0038-1676813.
18. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited Predispositions to Myeloid Neoplasms: Pathogenesis and Clinical Implications. *Annu Rev Pathol.* 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmchdis-111523-023420.
19. Downton S.B., Beardsley D., Jamison D., et al. Studies of a familial platelet disorder. *Blood.* 1985;65(3):557–63.
20. Song W.J., Sullivan M.G., Legare R.D., et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet.* 1999;23(2):166–75. DOI: 10.1038/13793.
21. Brown A.L., Arts P., Carmichael C.L., Babic M., et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv.* 2020;4(6):1131–44. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000901.
22. Patel N., Calvo K.R. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. *Am J Clin Pathol.* 2023;3;160(4):352–64. DOI: 10.1093/ajcp/aqad075.
23. Burley K., Westbury S.K., Mumford A.D. TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets.* 2018;29(2):209–11. DOI: 10.1080/09537104.2017.1411587.
24. Cuenca-Zamora E.J., Ferrer-Marín F., Rivera J., Teruel-Montoya R. Tubulin in Platelets: When the Shape Matters. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3484. DOI: 10.3390/ijms20143484.
25. Schwer H.D., Lecine P., Tiwari S., et al. A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol.* 2001;11(8):579–86. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00153-1.
26. Cerecedo D. Platelet cytoskeleton and its hemostatic role. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(8):798–808. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328364c379.
27. Tablin F., Castro M., Leven R.M. Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation. *J Cell Sci.* 1990;97(Pt 1):59–70. DOI: 10.1242/jcs.97.1.59.
28. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;28;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
29. Navarro-Núñez L., Lozano M.L., Rivera J., et al. The association of the beta1-tubulin Q43P polymorphism with intracerebral hemorrhage in men. *Haematologica.* 2007;92:513–8.
30. Navarro-Núñez L., Roldán, V., Lozano M.L., et al. TUBB1 Q43P polymorphism does not protect against acute coronary syndrome and premature myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2008;100:1211–3.
12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
13. Durkie M., Cassidy E.-J., Berry I., et al. ACGS (2024) Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease. Association for Clinical Genomic Science. https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf
14. Althaus K., Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):189–203. DOI: 10.1055/s-0029-1220327.
15. Zaninetti C., Greinacher A. Diagnosis of Inherited Platelet Disorders on a Blood Smear. *J Clin Med.* 2020;17;9(2):539. DOI: 10.3390/jcm9020539.
16. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
17. Andres O., König E.M., Althaus K., et al. Use of targeted high-throughput sequencing for genetic classification of patients with bleeding diathesis and suspected platelet disorder. *TH Open* 2018;2(4):e445–54. DOI: 10.1055/s-0038-1676813.
18. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited Predispositions to Myeloid Neoplasms: Pathogenesis and Clinical Implications. *Annu Rev Pathol.* 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmchdis-111523-023420.
19. Downton S.B., Beardsley D., Jamison D., Blattner S., Li F.P. Studies of a familial platelet disorder. *Blood.* 1985;65(3):557–63.
20. Song W.J., Sullivan M.G., Legare R.D., et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet.* 1999;23(2):166–75. DOI: 10.1038/13793.
21. Brown A.L., Arts P., Carmichael C.L., Babic M., et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv.* 2020;4(6):1131–44. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000901.
22. Patel N., Calvo K.R. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. *Am J Clin Pathol.* 2023;3;160(4):352–64. DOI: 10.1093/ajcp/aqad075.
23. Burley K., Westbury S.K., Mumford A.D. TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets.* 2018;29(2):209–11. DOI: 10.1080/09537104.2017.1411587.
24. Cuenca-Zamora E.J., Ferrer-Marín F., Rivera J., Teruel-Montoya R. Tubulin in Platelets: When the Shape Matters. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3484. DOI: 10.3390/ijms20143484.
25. Schwer H.D., Lecine P., Tiwari S., et al. A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol.* 2001;11(8):579–86. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00153-1.
26. Cerecedo D. Platelet cytoskeleton and its hemostatic role. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(8):798–808. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328364c379.
27. Tablin F., Castro M., Leven R.M. Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation. *J Cell Sci.* 1990;97(Pt 1):59–70. DOI: 10.1242/jcs.97.1.59.
28. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;28;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
29. Navarro-Núñez L., Lozano M.L., Rivera J., et al. The association of the beta1-tubulin Q43P polymorphism with intracerebral hemorrhage in men. *Haematologica.* 2007;92:513–8.
30. Navarro-Núñez L., Roldán, V., Lozano M.L., et al. TUBB1 Q43P polymorphism does not protect against acute coronary syndrome and premature myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2008;100:1211–3.

31. Matsumura T., Nakamura-Ishizu A., Takaoka K., et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol.* 2019;185(5):888–902. DOI: 10.1111/bjh.15835.
32. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
33. Stoupa A., Adam F., Kariyawasam D., et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9569. DOI: 10.15252/emmm.201809569.
34. Raadsen M., Du Toit J., Langerak T., et al. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med.* 2021;10(4):877. DOI: 10.3390/jcm10040877.
35. Seyoum M., Enawgaw B., Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J.* 2018;16:16. DOI: 10.1186/s12959-018-0170-8.
36. Schrottmaier W.C., Schmuckenschlager A., Pirabe A., Assinger A. Platelets in Viral Infections — Brave Soldiers or Trojan Horses. *Front Immunol.* 2022;13:856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.
37. Bandini P., Borràs N., Berrueto R., et al. Gaining Insights into Inherited Bleeding Disorders of Complex Etiology in Pediatric Patients: Whole-Exome Sequencing as First-Line Investigation Tool. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):628–40. DOI: 10.1055/s-0043-1778070.
38. Almazni I., Stapley R.J., Khan A.O., Morgan N.V. A comprehensive bioinformatic analysis of 126 patients with an inherited platelet disorder to identify both sequence and copy number genetic variants. *Hum Mutat.* 2020;41(11):1848–65. DOI: 10.1002/humu.24114.
39. Freson K., Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1262–72. DOI: 10.1111/jth.13681.
40. Bastida J.M., Lozano M.L., Benito R., et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103(1):148–62. DOI: 10.3324/haematol.2017.171132.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинично-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Павленко Диана Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинично-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: diana-pa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5179-7455>

Двирник Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинично-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

31. Matsumura T., Nakamura-Ishizu A., Takaoka K., et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol.* 2019;185(5):888–902. DOI: 10.1111/bjh.15835.
32. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
33. Stoupa A., Adam F., Kariyawasam D., et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9569. DOI: 10.15252/emmm.201809569.
34. Raadsen M., Du Toit J., Langerak T., et al. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med.* 2021;10(4):877. DOI: 10.3390/jcm10040877.
35. Seyoum M., Enawgaw B., Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J.* 2018;16:16. DOI: 10.1186/s12959-018-0170-8.
36. Schrottmaier W.C., Schmuckenschlager A., Pirabe A., Assinger A. Platelets in Viral Infections — Brave Soldiers or Trojan Horses. *Front Immunol.* 2022;13:856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.
37. Bandini P., Borràs N., Berrueto R., et al. Gaining Insights into Inherited Bleeding Disorders of Complex Etiology in Pediatric Patients: Whole-Exome Sequencing as First-Line Investigation Tool. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):628–40. DOI: 10.1055/s-0043-1778070.
38. Almazni I., Stapley R.J., Khan A.O., Morgan N.V. A comprehensive bioinformatic analysis of 126 patients with an inherited platelet disorder to identify both sequence and copy number genetic variants. *Hum Mutat.* 2020;41(11):1848–65. DOI: 10.1002/humu.24114.
39. Freson K., Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1262–72. DOI: 10.1111/jth.13681.
40. Bastida J.M., Lozano M.L., Benito R., et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103(1):148–62. DOI: 10.3324/haematol.2017.171132.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Diana V. Pavlenko, Clinical Laboratory Diagnostic Doctor of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: diana-pa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5179-7455>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Трацевская Жанна Викторовна, кандидат медицинских наук, патолого-анатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Сури́н Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Познякова Юлия Михайловна, ведущий специалист группы сопровождения генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220X>

Юшкова Евгения Вячеславовна, лаборант-исследователь лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН,
e-mail: eugenia.yushkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3456-9616>

Подоплелова Надежда Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая Центром коллективного пользования научным оборудованием ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН,
e-mail: podoplelovan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8013-1112>

Zhanna V. Tratsevskaia, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Pathological Anatomy Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Yulia M. Poznyakova, Leading Specialist, Genetic Diagnostics Support Team, National Research Center for Hematology,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220X>

Eugenia V. Yushkova, Laboratory Assistant Researcher, the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Postgraduate Student, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, RAS,
e-mail: eugenia.yushkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3456-9616>

Nadezhda A. Podoplelova, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Head of Collective Use Center "Modern methods of experimental biophysics" of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the RAS,
e-mail: podoplelovan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8013-1112>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.12.2025

Принята к печати: 29.05.2026

*** Corresponding author**

Received 25 Dec 2025

Accepted 29 May 2026
