

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Синдром Бернара-Сулье

Выполнила: ординатор 1 года обучения

10 группы Торгунакова М.С

Красноярск, 2020г

Оглавление

Этиология и патогенез	3
Диагностика	5
Лечение.....	8
Список литературы	11

Синдром Бернара-Сулье – это наследственное нарушения функции тромбоцитов, обусловленное потерей рецептора, который связывает фактор Виллебранда во время адгезии тромбоцитов на ранней стадии первичного гемостаза (рис.1). Этот рецептор также называют рецептором GpIb/V/IX. Рецепторы – это протеины на поверхности тромбоцитов, помогающие им взаимодействовать/реагировать с другими клеточными элементами крови или вещества. Поскольку рецептор для VWF отсутствует или не действует должным образом, тромбоциты не приклеиваются к повреждённой стенке кровеносного сосуда, присущим им способом, что затрудняет образование нормального кровяного сгустка.

Синдром Бернара-Сулье является болезнью с аутосомно-рецессивным типом наследования. То есть, оба родителя являются носителями генетических нарушений (даже если, как правило, сами они не страдают подобным нарушением), и передают этот изменённый ген своему ребенку. Подобно многим болезням с аутосомно-рецессивным типом наследования, он в большей степени отмечается в тех регионах, где часты браки между родственниками. Синдром Бернара-Сулье может встречаться как у мужчин, так и у женщин.

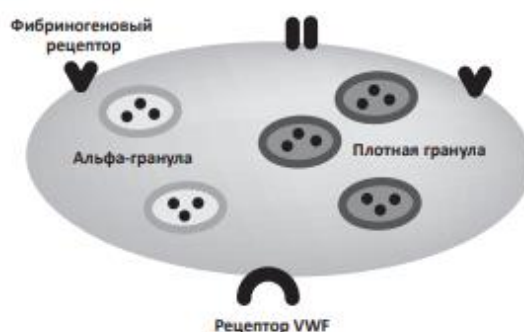


Рисунок 1. Тромбоцит с поверхностными рецепторами и гранулами

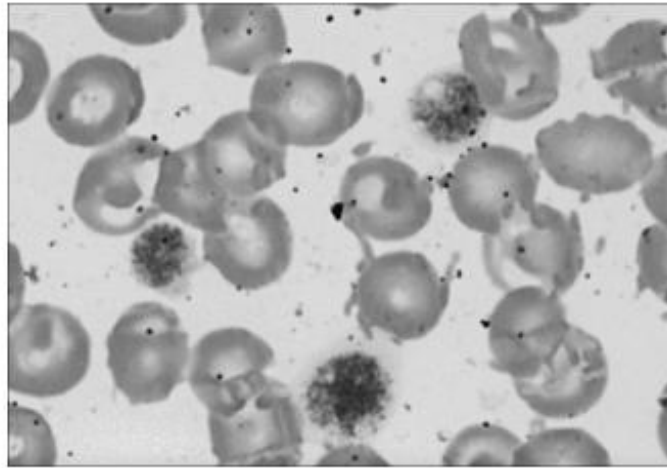


Рисунок 2. Гигантские тромбоциты при синдроме Бернара–Сулье

С. Бернара-Сулье 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 Джоржи. Наличие у таких пациентов макротромбоцитопении и геморрагического синдрома требует исключения СБС. После удаления сигнального белка гены GP состоят из N-терминальных доменов, богатых повторами лейцина (LRR), трансмембранной спирали и короткого цитоплазматического конца. 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.

Диагностика

Диагностика заболевания проводится поэтапно:

I этап. Геморрагический синдром

Пациенты с с.Бернара- Сулье предъявляют жалобы на:

- Кровоподтёки при несильных ушибах
- Носовое кровотечение (эпистаксис)
- Кровоточивость дёсен
- Тяжелые или длительные менструальные кровотечения (меноррагия), кровотечение во время овуляции либо кровотечение во время или после родов
- Аномальное кровотечение во время или после хирургического вмешательства, удаления или лечения зубов
- *Приобретенный СБС может встречаться у больных острым миелоидным лейкозом. В результате повышения концентрации гранулоцитарной эластазы происходит разрушение комплекса GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов*

II стадия

- РАК
- Удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви)
- Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию о количестве и размере тромбоцитов, наличии их конгломератов. 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 амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом);
- с макротромбоцитопенией – более 5 мкм (СИНДРОМ БЕРНАРА-СУЛЬЕ, псевдоблезнь Виллебранда, синдром серых тромбоцитов

III этап

- С целью верификации диагноза проводят исследование функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлюоиметрии.
- 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 отличие от других тромбоцитопатий СБС имеет характерную лабораторную картину – макротромбоцитопения в мазке крови, снижение агрегации тромбоцитов с ристомидином на фоне нормальной агрегации с остальными агонистами, также может наблюдаться понижение агрегации с тромбином. При исследовании тромбоцитов методом проточной цитофлюоиметрии отмечается снижение комплекса GPIIb-IIIa-V.*

Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлюориметрии 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
Meraprine, 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

П р и м е ч а н и е. CD42b – GPIb-IX-V; CD61 – суммарная фракция интегрина α IIb β 3 (GPIIb-IIIa); PAC1 – активная форма интегрина α IIb β 3; Мерасприн – наличие плотных гранул; CD62p – P-селектин α -гранул; Annexin V – фосфатидил-положительные тромбоциты; усл.ед. – условные единицы флюоресценции.

усиление местного образования ФХа, тромбина и фибрина. Ввиду особенностей патогенеза СБС и нарушения связи имеющихся тромбоцитов с vWF при жизнеугрожающих кровотечениях ре-

Критерии постановки диагноза

- Наличие геморрагического синдрома у больного и его родственников
- Под микроскопом тромбоциты выглядят крупнее, чем обычно - Макротромбоцитопения
- Проточная цитометрия: агрегация тромбоцитов снижена, сниженное количества или отсутствие рецептора VWF (Gp1b/V/IX) на поверхности тромбоцитов.
- Отсутствие агглютинации с ристоцетином

Лечение

- Данная группа больных нуждается в корректировке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис.
- Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.
- Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокапроновая кислота

- ингибируют действие активатора плазмина и плазминогена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях.

-назначается с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения.

-доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

- Препараты десмопрессина

- Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (антидиуретического гормона). Имеет выраженный прокоагулянтный эффект – повышает концентрацию фактора свертывания крови VIII (FVIII) и vWF в плазме.

-Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг).

- Переливание тромбоцитов

-может оказаться необходимым для лечения тяжелого или неконтролируемого кровотечения, либо для предотвращения кровотечения во время или после хирургического вмешательства. Несмотря на высокую эффективность переливания тромбоцитов его, по-возможности, стараются избегать ввиду того, что у некоторых людей могут вырабатываться антитела к тромбоцитам, что делает последующие переливания менее эффективными.

- Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa)

-В терапевтических дозах rFVIIa напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора.

-То есть, фармакодинамический эффект фактора VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора Ха, тромбина и фибрина.

-Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения.

- Гормональной терапии (противозачаточные препараты) и/ или внутриматочные средства /системы, высвобождающие левоноргестрел (Mirena IUS) для контроля обильного менструального кровотечения.

Список литературы

1. Моисеев В.С., Внутренние болезни. В 2 т. Т. 2. [Электронный ресурс] : учебник / Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н.А. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 896 с. - ISBN 978-5-9704-3311-9 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433119.html>
2. Демина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 2(1): 54–60.
3. Кумскова М.А., Демина И.А., Подошлелова 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, онко-логии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14(4): 17–24. 19.
4. 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
5. Кумскова М.А., Яструбинская О.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Двирнык В.Н., Коняшина Н.И., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Зозуля Н.И. Особенности диагностики синдрома Бернара–Сулье. Гематология и трансфузиология. 2016; 2016; 61(4): 217–221. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-217-221>
6. Blenner 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

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им.проф.В.Ф.Войно-Яценцкого» МЗ РФ

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия асс.кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО асс.кафедры
внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Бахтиной В.И. на реферат ординатора 1 года
обучения по специальности терапия Торгунаковой М.С. по теме «синдром Бернара-Сулье»

Оценочные критерии	Положительный/Отрицательный
Структурированность	+
Отсутствие орфографических ошибок	+
Соответствие содержания теме	+
Владение терминологией	+
Полнота и глубина раскрытия темы	+
Логичность доказательной базы	+
Круг использования научных источников	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии: —

Дата: 3.02.20

Подпись:

