



IF = 9.2

**DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GLANZMANN-NEGEL  
DISEASE****Ikramova Surayyo Khakimovna**Associate Professor of the Department of Medical and Biological  
Chemistry, Medical Biology and Genetics. Tashkent State Medical  
University (Tashkent), Uzbekistan.<https://doi.org/10.5281/zenodo.18796826>**ARTICLE INFO**Received: 20<sup>th</sup> February 2026Accepted: 26<sup>th</sup> February 2026Online: 27<sup>th</sup> February 2026**KEYWORDS***Platelet aggregation,  
hemorrhagic syndrome,  
hereditary coagulopathies.***ABSTRACT***The disease is characterized by impaired platelet aggregation while their number is preserved and is manifested by recurrent hemorrhagic syndrome of varying severity.***ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БОЛЕЗНИ ГЛАНЦМАНА-НЕГЕЛЬЯ****Икрамова Сурайё Хакимовна**Доцент кафедры медицинской и биологической химии, медицинской биологии и  
генетики. Ташкентский Государственный Медицинский Университет (г.  
Ташкент), Узбекистан.<https://doi.org/10.5281/zenodo.18796826>**ARTICLE INFO**Received: 20<sup>th</sup> February 2026Accepted: 26<sup>th</sup> February 2026Online: 27<sup>th</sup> February 2026**KEYWORDS***Тромбоцитарная агрегация,  
геморрагический синдром,  
наследственные  
коагулопатии.***ABSTRACT***Заболевание характеризуется нарушением агрегации тромбоцитов при сохранённом их количестве и проявляется рецидивирующим геморрагическим синдромом различной степени выраженности.*

Болезнь Гланцмана-Негели (тромбастения Гланцмана) относится к редким наследственным тромбоцитарным коагулопатиям и обусловлена дефектом рецептора интегрина  $\alpha IIb\beta 3$  (GPIIb/IIIa), критически необходимого для связывания фибриногена и формирования межтромбоцитарных «мостиков» в фазе первичного гемостаза. Клиническая значимость заболевания определяется

диссоциацией между «нормальными» рутинными коагулограммами и высоким риском кровотечений, что нередко приводит к диагностическим задержкам и неполной профилактике осложнений. По данным обзоров по бремени болезни и клинической эпидемиологии, средняя популяционная частота оценивается примерно как 1 случай на 1 000 000, однако в популяциях с высокой долей кровнородственных браков



IF = 9.2

распространённость может возрастая до порядка 1:200 000, формируя очаги повышенного риска и подчёркивая роль медико-генетического консультирования. С 1990-х годов понимание этиопатогенеза углубилось благодаря идентификации мутаций в *ITGA2B* и *ITGB3*, а систематизация молекулярных вариантов и фенотипической вариабельности в крупном обзоре (Nurden и соавт., *Blood*, 2011) показала, что клиническая тяжесть не всегда линейно отражает степень дефицита рецептора, что усложняет прогнозирование риска кровотечений по одному лабораторному параметру. Параллельно развивалась доказательная база терапии: от доминирования тромбоцитотрансфузий к более точечному использованию рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) у пациентов с рефрактерностью к тромбоцитам, наличием антител или ограниченной доступностью тромбоцитных концентратов. В современной клинической практике актуален вопрос оптимизации диагностического маршрута и выбора гемостатической стратегии, минимизирующей аллоиммунизацию и повторные госпитализации при сохранении безопасности. Настоящая работа обобщает этио-патогенез, клинику, диагностику и лечение болезни Гланцмана-Негели с опорой на данные регистров и систематизированные публикации последних десятилетий, а также

формулирует практические выводы для клинициста.

Дизайн исследования определён как аналитический обзор с элементами количественного синтеза данных, основанный на сопоставлении результатов международных регистров, регуляторных документов и рецензируемых клинических публикаций по тромбастении Гланцмана. В качестве основных источников использованы: (1) международные наблюдательные данные Glanzmann Thrombasthenia Registry (GTR) и производные публикации по модальностям лечения и безопасности, (2) регуляторный отчёт Европейского агентства лекарственных средств (EMA) по расширению показаний rFVIIa для пациентов с тромбастенией Гланцмана, (3) ключевые обзоры по молекулярной базе *ITGA2B/ITGB3* и фенотипической вариабельности. Критериями включения служили работы, содержащие чётко определённые клинические исходы (купирование кровотечения, профилактика кровотечения при вмешательствах, нежелательные явления, аллоиммунизация/рефрактерность), а также публикации, раскрывающие диагностические алгоритмы с функциональными тестами агрегации и/или проточной цитометрией. Для повышения воспроизводимости применялся принцип приоритизации доказательств: регистры и систематические обзоры оценивались выше одиночных клинических



IF = 9.2

описаний, а регуляторные документы — выше вторичных интерпретаций. Период наблюдения в GTR учитывался согласно описанию когорты: набор пациентов происходил в многоцентровом формате и охватывал 2007–2011 годы, с возможностью ретроспективной регистрации отдельных случаев более ранних лет после протокольной поправки. Для количественного сравнения эффективности гемостатических подходов использовались публикуемые доли успешных исходов при rFVIIa в несургических кровотечениях и в периоперационной профилактике, а также сравнительные сведения о применении тромбоцитов как стандартной терапии с рисками аллоиммунизации и рефрактерности. Результаты из разных источников интерпретировались с учётом гетерогенности популяций (возраст, выраженность кровоточивости, доступность тромбоцитов, наличие антител), поскольку именно эти факторы системно искажают прямые сравнения «препарат-к-препарату» в условиях реальной клинической практики.

Синтез данных подтвердил, что этио-патогенез болезни Гланцмана–Негели логически сводится к дефекту финального звена первичного гемостаза — агрегации, при которой  $\alpha IIb\beta 3$  в норме обеспечивает связывание фибриногена и стабилизацию первичной тромбоцитарной пробки. Генетическая архитектура заболевания определяется

вариативными мутациями *ITGA2B* и *ITGB3*, что сопровождается фенотипической неоднородностью: пациенты с близким уровнем экспрессии рецептора могут демонстрировать различную частоту и тяжесть кровотечений, что подтверждается концепцией многофакторной клинической экспрессии, сформулированной в обзоре Nurden (*Blood*, 2011). Эпидемиологически заболевание остаётся орфанным, однако распределено неравномерно: в общепопуляционном масштабе показатель порядка 1:1 000 000 сочетается с выраженным ростом распространённости в сообществах с высокой частотой родственных браков (до уровня порядка 1:200 000), что имеет прямые последствия для стратегии скрининга и консультирования. Клинический профиль в большинстве источников описывается как преобладание слизисто-кожных кровотечений (эпистаксис, гингиворрагии, меноррагии, посттравматические и постстоматологические кровотечения), причём дебют обычно приходится на детский возраст и часто коррелирует с «провоцирующими» ситуациями, когда требуется быстрый гемостатический ответ. Практически важным следствием является то, что нормальное число тромбоцитов и отсутствие грубых отклонений в стандартной коагулограмме не исключают тяжёлой тромбоцитопатии, поэтому ключевое значение приобретает раннее



IF = 9.2

включение функциональных тестов в диагностический маршрут.

Диагностический анализ показал, что наиболее воспроизводимым лабораторным «подпись-паттерном» является отсутствие агрегации тромбоцитов на типичные агонисты при сохранённой реакции на ристоцетин, что позволяет дифференцировать тромбастению Гланцмана от нарушений взаимодействия фактора Виллебранда с рецепторами тромбоцитов. В клинико-диагностических алгоритмах, отражённых в современных практических обзорах, подчёркивается ценность проточной цитометрии с оценкой маркеров комплекса  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (CD41/CD61) как метода, который верифицирует количественный дефицит рецептора и позволяет типировать вариант заболевания на фенотипическом уровне. Генетическая верификация (по *ITGA2B/ITGB3*) рассматривается не только как подтверждение диагноза, но и как инструмент семейного обследования и репродуктивного консультирования, особенно в группах повышенного риска; при этом наличие широкой палитры вариантов подчёркивает необходимость интерпретации в специализированных центрах. С методологической точки зрения, клиническая полезность молекулярной диагностики максимальна тогда, когда она встроена в последовательность «клиника → функциональные тесты → фенотипирование → генотипирование», поскольку

попытка начать маршрут с генетики при отсутствии предварительной функциональной оценки увеличивает риск случайных находок и неоднозначных вариантов. Таким образом, диагностическая стратегия должна быть ступенчатой и ориентированной на клиническое решение, а не на формальную «галочку» лабораторных параметров.

Терапевтический синтез подтвердил, что исторически тромбоцитотрансфузия остаётся базовой тактикой при тяжёлых кровотечениях и при инвазивных вмешательствах, однако её применение ограничено риском аллоиммунизации и последующей рефрактерности, что особенно критично при повторных госпитализациях в течение жизни пациента. Реальные клинические данные GTR демонстрируют масштабность проблемы ведения таких больных: в регистр включались 218 пациентов из 45 центров в 15 странах, что отражает как редкость заболевания, так и необходимость международной кооперации для накопления доказательств. В этом контексте rFVIIa рассматривается как стратегически важная альтернатива для пациентов с рефрактерностью к тромбоцитам/антителами либо при ограниченной доступности тромбоцитов, что прямо закреплено в регуляторной оценке ЕМА (вариация показаний, 2018). Количественные данные по применению rFVIIa в совокупности источников указывают на значительный объём наблюдений: в одном из синтетических отчётов, основанных на данных GTR и



IF = 9.2

литературы, описано использование rFVIIa у 133 пациентов для лечения 333 эпизодов кровотечений и профилактики кровопотери при 157 хирургических вмешательствах. Более поздние обобщения эффективности демонстрируют высокие доли успешного контроля: в систематизированных данных сообщается об эффективности rFVIIa порядка 93% при несургических кровотечениях и сопоставимо высоких показателях при хирургических и акушерских ситуациях, что подчёркивает его роль как инструмента «второй линии» и как опции в условиях дефицита тромбоцитов. С клинической позиции это означает, что терапевтическая тактика должна быть персонализирована по риску кровотечения и трансфузионному анамнезу, а профилактика осложнений должна начинаться с планирования вмешательств и гемостатического резерва, а не с реактивного лечения уже развившегося тяжёлого кровотечения.

Клиническое и научное значение болезни Гланцмана–Негели (тромбастении Гланцмана) определяется тем, что она является «чистой» моделью нарушения первичного гемостаза при внешне благополучных рутинных показателях коагулограммы, что объективно повышает риск поздней верификации диагноза и несвоевременного выбора гемостатической тактики. В современной литературе сохраняется консенсус, что базовый дефект связан

с количественной или качественной недостаточностью интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (GPIIb/IIIa), кодируемого генами *ITGA2B* и *ITGB3*, вследствие чего блокируется связывание фибриногена и формирование межтромбоцитарных «мостиков». При этом даже при одинаковом уровне экспрессии рецептора наблюдается выраженная фенотипическая вариабельность кровоточивости, что подчёркнуто в обзорной работе А.Т. Nurden (*Blood*, 2011) и фактически объясняет слабую прогностическую ценность «одной цифры» вместо комплексной оценки анамнеза и провоцирующих факторов. Частота заболевания в общей популяции оценивается как порядка 1:1 000 000, но в регионах с высокой долей кровнородственных браков показатель может возрастать до  $\approx 1:200\ 000$  и выше, что превращает проблему из сугубо орфанной в локально значимую и требует иной стратегии скрининга семей. Накопление данных регистров и реальной клинической практики указывает, что на риск кровотечений сильнее влияют доступность своевременной терапии, частота инвазивных вмешательств, подростковая меноррагия и трансфузионная нагрузка, чем «тип» заболевания в упрощённой классификации. Наконец, важно учитывать, что термин «болезнь Гланцмана–Негели» в клиническом обиходе нередко используется как синоним тромбастении Гланцмана, и при подготовке рукописи к подаче в журнал целесообразно фиксировать эквивалентность терминов уже в



IF = 9.2

определениях, чтобы исключить неоднозначность трактовки.

С позиции клинициста ключевой проблемой остаётся «диагностическая слепая зона», когда пациент с рецидивирующими слизисто-кожными кровотечениями долго наблюдается без целевого функционального тестирования, потому что число тромбоцитов и стандартные показатели плазменного гемостаза не демонстрируют грубых отклонений. Именно поэтому современные источники подчёркивают необходимость раннего применения тестов агрегации тромбоцитов и последующего фенотипирования  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  методом проточной цитометрии, поскольку эти методы прямо отражают функциональную несостоятельность рецепторного комплекса и позволяют дифференцировать заболевание от других наследственных кровоточивостей. Практически значимым диагностическим «подпись-паттерном» является отсутствие агрегации на типичные агонисты (АДФ, коллаген, адреналин) при сохранённой реакции на ристоцетин, что логично отделяет тромбастению Гланцмана от болезни Виллебранда и дефектов взаимодействия  $\text{vWF-GPIb}$ . При обсуждении качества диагностики необходимо учитывать, что преаналитические факторы (время доставки образца, влияние НПВС, анемизация, воспаление) способны существенно исказить результаты

агрегации и создать псевдонегативные заключения, поэтому интерпретация должна проводиться в центрах с опытом тромбоцитарной функциональной диагностики. Вопрос генетического тестирования следует рассматривать не как «дублирование» функциональных методов, а как завершающий слой доказательства, критически важный для семейного обследования, репродуктивного консультирования и подтверждения редких вариантов с пограничной фенотипикой. В обзорах по генетической базе подчёркивается широта спектра вариантов *ITGA2B/ITGB3* и невозможность свести клинику к одному частому «мажорному» варианту, что дополнительно аргументирует поэтапный подход к диагностике. В клинической логике это означает, что оптимальный маршрут — «клиника → функциональные тесты → фенотипирование → генотипирование», а не попытка начать с молекулярного анализа без функционального контекста, поскольку это увеличивает долю вариантов неопределённого значения и усложняет клиническое решение. В результате обсуждение диагностики неизбежно выводит на вопрос организации помощи: при орфанных тромбоцитопатиях наиболее существенное влияние на исход оказывает не редкость самой мутации, а скорость попадания пациента в правильный диагностический контур.



**Таблица 1. Диагностические критерии и ожидаемые находки при болезни Гланцмана-Негели (для дифференциальной верификации)**

Уровень диагностики	Тест/метод	Ожидаемая находка при болезни Гланцмана-Негели	Дифференциальный комментарий
Клинический	Анамнез кровоточивости, семейный анамнез	Ранний дебют, слизисто-кожные кровотечения, постпроцедурные кровотечения, меноррагия	Тяжесть варьибельна и не всегда коррелирует с лабораторным «типом»
Скрининг гемостаза	Общий анализ крови, ПВ/МНО, АЧТВ	Часто без выраженных отклонений; тромбоциты обычно нормальные	«Нормальная коагулограмма» не исключает тромбоцитопатию
Функциональная диагностика	Оптическая агрегометрия (LTA)	Отсутствие/резкое снижение агрегации на АДФ/коллаген/адреналин; реакция на ристоцетин сохранена	Сохранённый ответ на ристоцетин помогает отличать от vWF-патологии
Фенотипирование	Проточная цитометрия (CD41/CD61)	Снижение или отсутствие экспрессии $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (зависит от варианта)	Подтверждает дефект рецептора и поддерживает типирование
Этиологическая верификация	Генетическое тестирование (ITGA2B/ITGB3)	Патогенная(ые) мутация(и)	Критично для семейного обследования и консультирования

Терапевтическое обсуждение закономерно концентрируется на дилемме «тромбоциты как стандарт» против «стратегий, снижающих трансфузионные осложнения», поскольку именно повторяемость эпизодов кровоточивости в течение жизни формирует накопленный риск аллоиммунизации и рефрактерности. Наблюдательные данные международного Glanzmann Thrombasthenia Registry (GTR) демонстрируют масштаб клинической нагрузки: в регистр

включали 218 пациентов из 45 центров в 15 странах, а число госпитализаций/обращений исчислялось сотнями и отражало повторные кровотечения и хирургические ситуации. В этой логике rFVIIa рассматривается как важная опция, прежде всего у пациентов, которые не могут быть эффективно пролечены тромбоцитами (антитела/рефрактерность) или в условиях ограниченной доступности тромбоцитных концентратов, что



IF = 9.2

отражено в регуляторных материалах ЕМА по показанию при тромбастении Гланцмана. Дополнительная ценность rFVIIa в дискуссии состоит в том, что данные, собранные для расширения доказательной базы, включали значительный объём эпизодов: в одном из интегральных отчётов описано применение rFVIIa у 133 пациентов для лечения 333 эпизодов кровотечений и профилактики кровотечения при 157 хирургических вмешательствах. Для практического врача это переводится в правило: при планируемых вмешательствах приоритетом становится не «выбор препарата», а создание протокола профилактики кровотечения (включая локальный гемостаз, антифибринолитики, трансфузионный план и критерии эскалации), поскольку организационные ошибки чаще приводят к осложнениям, чем отсутствие редкого препарата в моменте. Одновременно обсуждение безопасности должно учитывать, что любые гемостатические стратегии требуют оценки тромботических рисков и коморбидности, хотя у большинства пациентов молодого возраста базовый тромботический профиль невысок, а основная клиническая угроза связана с кровотечением. Наконец, важным остаётся вопрос качества жизни: профилактика анемизации, рациональная коррекция меноррагии и обучение пациента «самоменеджменту» кровотечений уменьшают частоту экстренных обращений и косвенно снижают трансфузионную нагрузку, что

особенно значимо при долгосрочном наблюдении.

Сравнительный анализ динамики доказательности показывает, что после 2000-х годов дискуссия сместилась от описательной клиники к реальным данным регистров и регуляторной оценке, а это качественно изменило «уровень уверенности» в управлении риском. Публикации на основе GTR в *Haematologica* (2015) систематизировали эффективность подходов при кровотечениях и операциях, а последующие отчёты и оценки ЕМА закрепили показания rFVIIa для тех клинических ситуаций, где тромбоциты не обеспечивают ожидаемого результата или недоступны. При этом обсуждение не должно игнорировать ограничение наблюдательных данных: регистровая информация подвержена селекции (в регистр чаще попадают более тяжёлые случаи), а схемы лечения гетерогенны по дозам, сочетаниям и критериям «успеха». Следовательно, корректнее говорить не о «универсальном лучшем» методе, а о стратифицированной тактике, где выбор определяется тяжестью текущего эпизода, наличием антител/рефрактерности, доступностью компонентов крови, характером вмешательства и опытом центра. В качестве перспективного направления в обсуждении логично выделить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток как потенциально излечивающую опцию в отдельных случаях, но она остаётся ограниченной по показаниям и рискам, а значит не



IF = 9.2

формирует массовую стратегию. Одновременно сохраняется интерес к генетическим и клеточным технологиям, однако до их рутинного внедрения клиническая практика будет опираться на улучшение маршрутизации, профилактику осложнений и стандартизацию протоколов перипроцедурного ведения. Таким образом, главная практическая «точка роста» — не только расширение арсенала, но и снижение вариабельности медицинских решений между учреждениями, что особенно важно для орфанных заболеваний.

Болезнь Гланцмана–Негели представляет собой редкую наследственную тромбоцитопатию, патогенетической основой которой является количественный или качественный дефект интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , нарушающий финальный этап первичного гемостаза — агрегацию тромбоцитов. Современные молекулярно-генетические исследования, особенно после 2000 года, существенно расширили понимание спектра мутаций генов *ITGA2B* и *ITGB3*, продемонстрировав высокую генетическую гетерогенность заболевания и отсутствие строгой корреляции между типом мутации и тяжестью клинических проявлений. Клиническая картина формируется преимущественно слизисто-кожным геморрагическим синдромом с дебютом в детском возрасте, при этом тяжесть кровоточивости зависит не только от молекулярного дефекта, но и от внешних факторов, включая трансфузионную нагрузку и частоту

инвазивных вмешательств. Диагностическая стратегия должна быть многоуровневой и включать клиническую оценку, функциональные тесты агрегации, фенотипирование  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  методом проточной цитометрии и молекулярно-генетическую верификацию, что обеспечивает точность дифференциальной диагностики и позволяет проводить медико-генетическое консультирование семей.

Терапевтические подходы эволюционировали от преимущественного использования тромбоцитных трансфузий к более дифференцированной стратегии, учитывающей риск аллоиммунизации и рефрактерности. Введение рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) и расширение его показаний в 2010-е годы улучшили возможности контроля кровотечений и профилактики периоперационных осложнений у пациентов с резистентностью к тромбоцитам. Международные регистры продемонстрировали высокую эффективность rFVIIa при несургических и хирургических эпизодах кровотечения, что подтверждает его значимость в современной клинической практике. Вместе с тем лечение остаётся преимущественно симптоматическим, а радикальные методы, такие как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применяются ограниченно из-за потенциальных рисков.



IF = 9.2

Таким образом, ключевым направлением дальнейшего совершенствования медицинской помощи является ранняя диагностика, стандартизация перипроцедурных протоколов и развитие персонализированных стратегий ведения пациентов. Дальнейшие исследования в области

генной терапии и клеточных технологий открывают перспективу патогенетической коррекции заболевания, однако на современном этапе основным фактором снижения осложнений остаётся оптимизация организационных и клинических алгоритмов.

### References:

1. Nurden A.T. Glanzmann thrombasthenia // *Blood*. — 2011. — Vol. 118, № 23. — P. 5996–6005.
2. George J.N., Caen J.P., Nurden A.T. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease // *Blood*. — 1990. — Vol. 75. — P. 1383–1395.
3. Poon M.C., Di Minno G., d'Oiron R. et al. Glanzmann thrombasthenia treatment: a prospective observational registry study (GTR) // *Haematologica*. — 2015. — Vol. 100. — P. 1031–1037.
4. European Medicines Agency. Assessment report for NovoSeven (recombinant activated factor VII) in Glanzmann's thrombasthenia. — EMA, 2018.
5. Nurden P., Nurden A.T. The biology of the platelet integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  and its role in Glanzmann thrombasthenia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2015. — Vol. 13. — P. S3–S12.
6. Bolton-Maggs P.H.B., Perry D.J., Chalmers E.A. et al. The rare inherited coagulation disorders — review of epidemiology and management // *British Journal of Haematology*. — 2004. — Vol. 124. — P. 137–146.
7. Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T. et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: development and validation // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2010. — Vol. 8. — P. 2063–2065.
8. Orphanet. Glanzmann thrombasthenia — epidemiology and clinical description. — 2023.
9. Pillois X., Nurden P., Nurden A.T. Gene therapy perspectives in Glanzmann thrombasthenia // *Current Opinion in Hematology*. — 2020. — Vol. 27. — P. 323–329.
10. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of inherited platelet disorders. — 2021.