

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.07.2021
Принята к печати 16.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

Геморрагическая тромбоцитопатия с дефектом сигнализации CalDAG-GEFI

А.О. Копосова¹, Д.В. Фёдорова¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Полетаев¹, Е.А. Серёгина^{1,2}, С.А. Плясунова¹, Д.М. Полохов¹, М.А. Курникова¹, Е.В. Райкина¹, С.Г. Манн¹, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Контактная информация:

Копосова Анастасия Олеговна,
врач-гематолог консультативного
отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anastasia.koposova@
fccho-moscow.ru

Геморрагическая тромбоцитопатия с дефектом сигнализации тромбоцитов CalDAG-GEFI является редким заболеванием, связанным с мутацией в гене *RASGRP2*. К настоящему времени имеются сведения о данном заболевании у не менее чем 10 человек в мире. Мы представляем описание клинического наблюдения данной патологии у ребенка 9 лет, а также предлагаем анализ доступной литературы, посвященной патогенетическим аспектам, клиническим проявлениям и распространенности этого редкого заболевания. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: кровоточивость, дети, тромбоцитопатия, гемостаз, *RASGRP2*, *CalDAG-GEFI*

Копосова А.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 126–131. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.07.2021

Accepted 16.08.2021

Hemorrhagic thrombocytopeny with defective signal transduction CalDAG-GEFI

A.O. Kopusova¹, D.V. Fedorova¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,2}, S.A. Plyasunova¹, D.M. Polokhov¹, M.A. Kurnikova¹, E.V. Raykina¹, S.G. Mann¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Correspondence:

Anastasia O. Kopusova,
hematologist of Outpatient Consultative
Unit, Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: anastasia.koposova@
fccho-moscow.ru

Hemorrhagic thrombocytopeny with defective signal transduction CalDAG-GEFI is a rare disease associated with a mutation in the *RASGRP2* gene. At the moment, this disease is described in 10 person in the world. We present clinical case report of this pathology of a 9-year-old child. We also offer a review of the available literature about pathogenetic features, clinical manifestations and prevalence of this rare disease. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: bleeding, children, thrombocytopeny, hemostasis, *RASGRP2*, *CalDAG-GEFI*

Kopusova A.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 126–131.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

Носовые кровотечения и появление экхимозов – одна из наиболее частых жалоб в педиатрии. До 9% детей имеют носовые кровотечения [1], а у 12% младенцев в общей детской популяции (возраст от 6 до 12 месяцев) при осмотре можно выявить экхимозы [2]. Несмотря на то, что количество экхимозов у детей с нарушениями свертываемости крови может увеличиваться и они могут появляться даже у младенцев [3–5], зачастую отличить здорового ребенка с наличием вышеперечисленных симптомов от пациента с проявлениями кровоточивости как следствием нарушения системы гемостаза представляет собой большую проблему для педиатра и гематолога. Особенно это касается патологии тромбоцитарного звена, при которой дебют выраженных геморрагических проявлений может наблюдаться в более позднем возрасте [6].

Наследственные тромбоцитопатии представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний системы гемостаза, различных по своим клиническим проявлениям. Наиболее выраженный геморрагический синдром отмечается у пациентов с тромбастенией Гланцмана, остальные тяжелые тромбоцитопатии встречаются реже, а некоторые из них не описаны вовсе [7]. Диагностика конкретного вида тромбоцитопатии зачастую может быть затруднена как по причине низкой клинической настороженности вследствие невысокой распространенности выраженных клинических форм, различной степени выраженности проявлений геморрагического синдрома, так и ввиду сложностей лабораторной диагностики [1, 7, 8]. Неудивительно, что большинство видов тромбоцитопатий, в том числе наиболее тяжелые нарушения функции тромбоцитов, диагностируются при

помощи генетических методов. С момента публикации рекомендаций Международного общества по тромбозу и гемостазу секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) значительно расширило спектр молекулярного поиска для наследственных тромбоцитопатий с точки зрения числа определенных нарушений (в настоящее время существует более 50 генов, отвечающих за нарушения функции тромбоцитов) [9]. Поскольку NGS становится все более распространенным и доступным методом, оно может переходить на более раннюю ступень в диагностическом поиске [6].

Приводим клинический случай пациентки с редкой формой наследственной тромбоцитопатии, впервые выявленной на территории Российской Федерации. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 4 лет (август 2016 г.) впервые была направлена на консультацию к гематологу в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на частые носовые кровотечения, кровотечения из ссадин, мест взятия капиллярной крови, легкое появление экхимозов, петехиальные элементы. Наследственность по геморрагическим эпизодам не отягощена. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с рождения. После вакцинации против гепатита В у девочки возникло выраженное кровотечение из места инъекции, которое потребовало проведения гемотрансфузионной терапии. Повторный эпизод кровотечения произошел после взятия капиллярной крови. Рецидивы кровоточивости отмечались с возраста 4 месяцев, длительность кровотечения после взятия капиллярной крови составила 20 мин.

Пациентка была обследована в возрасте 7 месяцев, заподозрена болезнь Виллебранда, однако диагноз не был подтвержден при повторном обследовании (в возрасте 1,5 года). С возраста 1 года у ребенка присоединились рецидивирующие носовые кровотечения, приводящие к анемизации, требовавшие вызова скорой медицинской помощи и повторных госпитализаций. При оценке анамnestического индекса кровоточивости (pediatric bleeding questionnaire, PBQ) суммарный балл составил 16 баллов (норма менее 2 баллов) [10].

При физикальном осмотре состояние ребенка было расценено как удовлетворительное. Геморрагический синдром был представлен множественными петехиальными и пурпурозными элементами, экхимозами преимущественно на коже нижних конечностей (рисунки 1). Видимые слизистые чистые, зев

Рисунок 1
Множественные петехиальные и пурпурозные элементы, экхимозы преимущественно на коже нижних конечностей

Figure 1
Multiple petechial and purpuric hemorrhages, ecchymoses mostly on the skin of the lower extremities



Возраст пациентки 4 года.
Первичный осмотр

Возраст пациентки 8 лет.

не гиперемирован. Периферические лимфоузлы множественные, мелкие, мягкие, безболезненные по основным группам. По органам и системам без особенностей.

На момент первичного приема у ребенка с выраженными анамnestическими признаками патологического геморрагического синдрома было заподозрено наследственное нарушение свертывающей системы крови.

Пациентке было назначено обследование в объеме общего анализа крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов и ретикулоцитов, коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, тромбиновое время), исследования активности фактора Виллебранда, концентрации антигена фактора Виллебранда, агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), ристоцетином, коллагеном, адреналином, пептидом, активирующим тромбиновый рецептор (thrombin receptor-activating peptide, TRAP), нативной тромбоэластограммы, функциональной активности тромбоцитов (ФАТ), их морфологии. Учитывая удаленность проживания пациентки, было принято решение о взятии дополнительного образца крови для исследования активности факторов свертывания VIII, XIII, а также ингибитора плазмина.

По результатам обследования у девочки не было получено данных за геморрагическую коагулопатию (скрининговые тесты, антиплазмин, фактор Виллебранда, активность фактора свертывания XIII в пределах референсных значений). В агрегатограмме обращало на себя внимание снижение агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ при сохранной агрегации с коллагеном и сниженной – с ристоцетином с последующей дезагрегацией. При исследовании методом световой микроскопии морфологических изменений со стороны тромбоцитов выявлено не было. По результатам исследования ФАТ был выявлен вариант возрастной нормы.

По данным агрегации тромбоцитов нельзя было исключить вариантное течение тромбастении Гланцмана, тем не менее данное предположение не подтверждалось результатами ФАТ. С учетом полученных данных на данном этапе не удалось уточнить диагноз. Ребенок был направлен для продолжения динамического наблюдения гематологом по месту жительства с рекомендациями по неспецифической терапии препаратом эптакон альфа активированным в случае выраженной кровоточивости.

Повторная явка пациентки состоялась через 1 год в сентябре 2017 г. За истекший период сохранялись рецидивирующие носовые кровотечения, приводившие к анемизации, потребовавшие повторных госпитализаций, купировавшиеся введением транексамовой кислоты и этамзилата, тампонадой носовых ходов, полное купирование кровотечений отмечалось после введения эптакон альфа активированного, также сохранялся выраженный кожный геморрагический синдром. В заместительных гемотрансфузиях за период наблюдения пациентка не нуждалась.

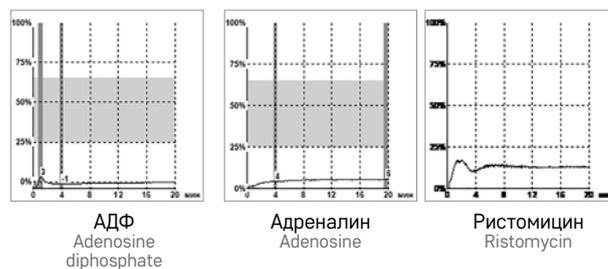
По результатам повторного обследования сохранялось снижение агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином и умеренное снижение агрегации тромбоцитов с ристоцетином с последующей дезагрегацией (рисунки 2). Учитывая появившиеся диагностические возможности в нашем Центре, ребенок был направлен на последующее генетическое обследование методом NGS. Исходя из анамнестической эффективности препарата эптакон альфа активированного, были сохранены прежние рекомендации.

При повторной явке к гематологу в апреле 2021 г. были рассмотрены результаты проведенного генетического обследования: у ребенка в гене *RASGRP2* обнаружен патогенный вариант в гомо(геми?)зиготном состоянии: NM_153819.1: c.742G>A, p.(Gly248Arg).

Таким образом, на основании полученных данных ребенку был установлен диагноз «геморрагическая тромбоцитопатия: дефект сигнализации тромбоцитов – дефект CalDAG-GEFI (*RASGRP2* p.Gly248Arg)».

Рисунок 2
Исследование агрегации тромбоцитов по Борну

Figure 2
Platelet aggregation testing (Born aggregometry)



Показатель агрегации Aggregation variable	Пределы нормы Normal range	Значение Value
АДФ Adenosine diphosphate	25-65%	3% дезагрегация 3% disaggregation
Адреналин Adrenaline	50-85%	6%
Ристоцицин Ristocytin	55-100%	18% дезагрегация 18% disaggregation

Ген *RASGRP2* кодирует главную сигнальную молекулу тромбоцитов CalDAG-GEFI, являющуюся фактором обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factor, GEF), который имеет решающее значение для активации Ras-подобной гуанозиндифосфатазы (ГТФаза), мишенью которой является Rap1 в тромбоцитах. CalDAG-GEFI (*RASGRP2*, 11q13) был впервые идентифицирован в 1997 г. [11]. Он является членом семейства RasGRP. CalDAG-GEFI (calcium diacylglycerol guanine nucleotide exchange factor I) преимущественно экспрессируется в головном мозге [12], а внутри гемопоэтических стволовых клеток – в мегакариоцитах, тромбоцитах, а также в нейтрофилах [13]. Впервые случай семейной тромбоцитопатии, связанной с дефектом сигнализации CalDAG-GEFI, который играет фундаментальную роль в Ca²⁺-зависимой активации гена *Ras-1* (*Rap1*) в тромбоцитах, был описан в литературе в 2014 г. [14]. Rap1 представляет собой малую ГТФазу (семейство малых ГТФ гидролаз), принадлежащую к семейству генов и белков RAS, кодирующих так называемые малые G-белки (малые ГТФазы). Rap переключается между связанными с ГТФ неактивной и активной формами [15]. Факторы обмена гуаниновых нуклеотидов отвечают за активацию Rap1, а белки (GAP), активирующие ГТФазу, деактивируют Rap1 путем гидролиза гуанозиндифосфата до гуанозинтрифосфата [16].

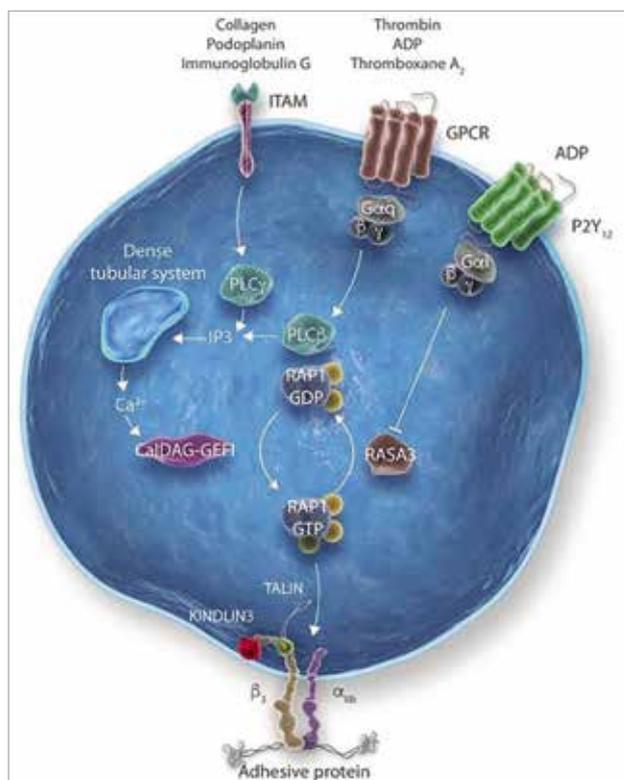
Связанная с гуанозинтрифосфатом форма Rap1 регулирует активацию интегринов в тромбоцитах, включая гликопротеин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, который в своей активированной форме связывает адгезивные белки для запуска агрегации тромбоцитов [16]. При стимуляции тромбоцитов агонистами, которые связываются с рецепторами, связанными с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR) типа

Рисунок 3

Регулирование активации Rap1 с помощью CalDAG-GEFI и RASA3. Источник: <https://ashpublications.org/blood/article/128/9/1165/35769/Inherited-CalDAG-GEFI-deficiency>

Figure 3

Regulation of Rap1 activation by CalDAG-GEFI and RASA3. Source: <https://ashpublications.org/blood/article/128/9/1165/35769/Inherited-CalDAG-GEFI-deficiency>



Gq, или с рецепторами, связанными с так называемым иммунорецепторным тирозиновым активационным мотивом (immunoreceptor tyrosine-based activating motif, ITAM), изоформа b или g фосфолипазы C (phospholipase C, PLC) активируется и образует инозитол-1,4,5-трифосфат (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) (рисунок 3).

Агонисты связываются с GPCR типа Gq или со связанными с ITAM рецепторами, активируют изоформу b или g PLC с образованием IP3, который высвобождает Ca^{2+} из депо. Ca^{2+} вызывает быструю CalDAG-GEFI-зависимую активацию Rap1, которая благодаря взаимодействию талина и киндлина-3 (талинин и киндлин – это цитоплазматические белки, которые связываются с интегрином и модулируют его сродство к внеклеточным лигандам) способствует связыванию адгезивных белков с $\alpha IIb\beta 3$, обеспечивая агрегацию тромбоцитов. Процесс регулируется RASA3, который гидролизует Rap1-GTP до неактивного Rap-GDP.

P2Y12, GPCR типа Gi, который связывает АДФ, инактивирует RASA3, обеспечивая устойчивую передачу сигналов Rap1 и полную агрегацию тромбоцитов.

IP3 высвобождает ионы кальция из депо, что вызывает быструю CalDAG-GEFI-зависимую активацию Rap1 с последующей активацией $\alpha IIb\beta 3$ и агрегацией тромбоцитов [16]. Этот процесс регулируется RASA3, GAP, который переключает Rap1-GTP обратно на Rap-гуанозинтрифосфат в тромбоцитах, препятствуя устойчивой передаче сигналов [16]. P2Y12, GPCR типа Gi, который связывает АДФ, инактивирует RASA3, обеспечивая устойчивую передачу сигналов Rap1 и полную агрегацию тромбоцитов [16]. Это объясняет, почему тромбоциты с дефектом пути рецептора P2Y12 изначально имеют нормальную агрегацию с последующей быстрой дезагрегацией, когда они стимулируются АДФ даже при очень высоких его концентрациях [17].

Учитывая важность CalDAG-GEFI в запуске агрегации тромбоцитов, можно предсказать, что его дефицит или потеря функции будут напрямую связаны с нарушениями агрегации тромбоцитов.

Описаны результаты исследования, проведенного на мышах с дефектом CalDAG-GEFI, у которых отмечалось нарушение агрегации тромбоцитов, вызванное различными агонистами, за исключением высоких концентраций тромбина [13]. Фенотип тромбоцитов, подобный фенотипу мышей с поражением CalDAG-GEFI, отмечался у пациентов с дефицитом CalDAG-GEFI, описанным Canault и соавт. [14] и Lozano [18]. Исследования показали нарушение агрегации тромбоцитов кроме случаев, когда оно было вызвано высокими концентрациями коллагена или TRAP-6. Эти данные согласуются с тем, что в тромбоцитах человека существуют альтернативные пути для активации интегрин, не требующие CalDAG-GEFI [11].

В настоящий момент из мировой литературы нам известно лишь о 10 пациентах с тромбоцитопатией с дефектом CALDAG-GEFI (5 мужчин и 5 женщин) с различными мутациями в гене RASGRP2. У всех пациентов наблюдалось нарушение функции тромбоцитов. У каждого из описанных больных дебют кожно-слизистых кровотечений отмечался с раннего детства, в последующем в течение жизни имели место спонтанные кожно-слизистые и желудочно-кишечные кровотечения, однако замечено, что степень тяжести проявлений кровоточивости уменьшалась в более зрелом возрасте. Геморрагический синдром был представлен длительными, тяжелыми, частыми носовыми кровотечениями, требовавшими тампонады носовых ходов, гематурией, появлением гематом, также имели место кровотечения после экстракции зубов, приводящие к анемизации и требовавшие проведения заместительной гемотранфузионной терапии донорскими эритроцитами и тромбоцитарным концентратом [14, 18–20]. Клинические проявления геморрагического синдрома у женщин были более выраженными ввиду аномальных маточных крово-

течений, приводящих к хронической железодефицитной анемии и требовавших применения терапии комбинированными оральными контрацептивами на фоне саплементации препаратами железа [18, 20]. Все пациенты не имели негативных проявлений со стороны иммунной системы, не отличались восприимчивостью к бактериальным инфекциям [18].

При инициальном обследовании пациентов число и морфология (включая размер) тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и фактор Виллебранда были в пределах нормы. Исследование функциональной активности тромбоцитов показало снижение минимальной агрегации с АДФ и адреналином, в то время как агрегация с коллагеном и ристоцетином была нормальной или минимально сниженной [14, 18–20]. Всем пациентам диагноз наследственной тромбоцитопатии, ассоциированной с дефектом сигнализации тромбоцитов (дефект CalDAG-GEFI) был установлен при помощи NGS.

Интересно, что найденный вариант нуклеотидной замены у нашей пациентки не описан в научной медицинской литературе, однако два других миссенс-варианта в этой же позиции: с.742G>C/р.(Gly248Arg) и с.742G>T/р.(Gly248Trp) описаны в литературе как патогенные у пациентов с геморрагической тромбоцитопатией (PMIDs: 31724816, 24958846, 27235135). Компьютерные программы предсказания эффекта замены аминокислоты характеризуют вариант как повреждающий (CADD phred: 34, SIFT: 0, damaging; Polyphen 2 HDIV: 1, damaging; Polyphen 2 HVAR: 0.991, damaging; PROVEAN: -7.86, deleterious; UMD Predictor: 100, pathogenic). Этот вариант зарегистрирован в базе данных аллельных вариантов человека dbSNP и имеет крайне низкую популяционную частоту (1 аллель на 251 330 хромосом). По совокупности данных вариант был классифицирован как патогенный.

Раннее проявление тяжелых симптомов кровоточивости у нашей пациентки аналогично таковым в описанных случаях с мутациями в гене *RASGRP2*. Результаты агрегации тромбоцитов также в значительной степени соответствуют приведенным в литературе результатам. В частности, принимая во внимание результаты тестов агрегации тромбоцитов, у нашей пациентки имеет место сохранная агрегация с коллагеном и сниженная с ристоцетином, в то время как с АДФ и адреналином показатель снижен, аналогично представленным данным у зарубежных

авторов. Описанный тип наследственной тромбоцитопатии удалось выявить в каждом случае благодаря высокопроизводительному секвенированию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика наследственных тромбоцитопатий остается сложным вопросом, требующим единого подхода и высокого уровня клинической настороженности у пациентов с изолированной тромбоцитопатией и наличием кровоточивости. NGS у пациентов с неуточненными тромбоцитопатиями является обязательным методом диагностики ввиду сложности постановки диагноза, в связи с чем оно должно применяться на ранних этапах диагностического поиска.

Из-за большого различия в проявлениях кровоточивости у пациентов с наследственной тромбоцитопатией подход к терапии должен быть индивидуальным. К сожалению, несмотря на значительные успехи в диагностике наследственных тромбоцитопатий, в настоящее время недоступны препараты для таргетной терапии конкретных дефектов тромбоцитов. Важнейшим принципом ведения больных с наследственными тромбоцитопатиями является обучение самих пациентов и их родителей соответствующему образу жизни, поддержание гигиены полости рта, избегание повышенных физических нагрузок и травм, а также своевременное оказание помощи. Немаловажным аспектом остается предотвращение развития железодефицитной анемии путем саплементации препаратами железа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Koposova A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Polokhov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>
Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Mann S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература

- McGarry G.W. Recurrent epistaxis in children. *BMJ Clin Evid* 2013; 2013: 0311.
- Carpenter R.F. The prevalence and distribution of bruising in babies. *Arch Dis Child* 1999; 80: 363–6.
- Collins P.W., Hamilton M., Dunstan F.D., Maguire S., Nuttall D.E., Liesner R., et al. Patterns of bruising in preschool children with inherited bleeding disorders: a longitudinal study. *Arch Dis Child* 2017; 102: 1110–7.
- Downes A.J., Crossland D.S., Mellon A.F. Prevalence and distribution of petechiae in well babies. *Arch Dis Child* 2002; 86: 291–2.
- Soheilifar J., Ahmadi M., Ahmadi M., Mobaeni A.R. Prevalence and location of petechial spots in well infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 518–20.
- Lambert M.P. *Inherited Platelet Disorders: A Modern Approach to Evaluation and Treatment*. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 471–87. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.008
- Федорова Д.В., Жарков П.А., Игнатова А.А., Федотов А.Ю., Полохов Д.М., Полетаев А.В. и др. Диагностика тромбоцитопатий у детей: корреляции исследования функциональной активности тромбоцитов с клинической картиной и результатами агрегометрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 16–22.
- Свирин П.В., Тернавский А.П., Вдовин В.В., Ларина Л.Е., Ражева А.С., Лившиц А.М. и др. Распространенность геморрагических проявлений у московских детей школьного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2011; 90 (4): 43–7.
- Siddiq S., Clark A., Mumford A. Haemophilia. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. Available at: <http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk/gene-disorder-list/>. Accessed October 1, 2018.
- Bowman M., Riddell J., Rand M.L., Tosetto A., Silva M., James P.D. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (8): 1418–21.
- Cifuni S.M., Wagner D.D., Bergmeier W. CalDAG-GEFI and protein kinase C represent alternative pathways leading to activation of integrin α IIb β 3 in platelets. *Blood* 2008; 112 (5): 1696–703.
- Kawasaki H., Springett G.M., Toki S., Canales J.J., Harlan P., Blumenshtiel J.P., et al. A Rap guanine nucleotide exchange factor enriched highly in the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13278–83.
- Crittenden J.R., Bergmeier W., Zhang Y., Piffath C.L., Liang Y., Wagner D.D., et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med* 2004; 10 (9): 982–6.
- Canault M., Ghalloussi D., Grosdidier C., Guinier M., Perret C., Chelghoum N., et al. Human CalDAG-GEFI gene (RASGRP2) mutation affects platelet function and causes severe bleeding. *J Exp Med* 2014; 211 (7): 1349–62.
- Lagarrigue F., Kim C., Ginsberg M.H. The Rap1-RIAMtalins axis of integrin activation and blood cell function. *Blood* 2016; 128 (4): 479–87.
- Stefanini L., Paul D.S., Robledo R.F., Chan E.R., Getz T.M., Campbell R.A., et al. RASA3 is a critical inhibitor of RAP1-dependent platelet activation. *J Clin Invest* 2015; 125 (4): 1419–32.
- Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011; 117 (7): 2102–12.
- Lozano M.L., Cook A., Bastida J.M., Paul D.S., Iruin G., Cid A.R., et al. Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. *Blood* 2016; 128 (9): 1282–9.
- Yun J.W., Lee K.-O., Jung C.W., Oh S.-Y., Kim S.-H., Choi C.W., et al. Hereditary platelet function disorder from RASGRP2 gene mutations encoding CalDAG-GEFI identified by whole-exome sequencing in a Korean woman with severe bleeding. *Haematologica* 2019; 104 (6): e274–6.
- Rosenberg N., Dardik R., Hauschner H., Nakav S., Barel O., Luboshitz J., et al. Mutations in RASGRP2 gene identified in patients misdiagnosed as Glanzmann thrombasthenia patients. *Blood Cells Mol Dis* 2021; 89: 102560.