

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ ГЕНА ФАКТОРА V (ЛЕЙДЕН) И ГЕНА ПРОТРОМБИНА *G20210A* У ЖЕНЩИН С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА 1-ГО ТИПА

Колосков А. В., Чернова Е. В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезнь Виллебранда — наследственное нарушение свертывающей системы крови, обусловленное волнообразным количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда.

Цель: оценить частоту встречаемости фактора V (FV_{Leiden}) и *FII G20210A* у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с января 2011 по декабрь 2017 г., включены 136 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (среднее $31,7 \pm 0,5$ года). Для выявления геморрагического диатеза использовали опросник. Условия включения в исследование: наличие не менее 3 положительных ответов на вопросы с 1 по 7 или 2 положительных ответа на вопросы с 1 по 7 и не менее 100 баллов по результатам оценки объема менструальной кровопотери, самостоятельным критерием включения являлся результат 180 баллов и более при оценке объема менструальной кровопотери. Обязательным критерием включения в исследование было указание на отсутствие тромбоэмболических событий у пробанда и у родственников первой линии. Проводилось исследование ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда ($vWF:RCo$), антигена фактора Виллебранда ($vWF:Ag$), фактора VIII ($FVIII:C$), агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ, ристомичином и коллагеном, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов FV_{Leiden} и гена протромбина (*FII G20210A*) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции.

Результаты. У 102 женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа мутаций FV_{Leiden} и *FII G20210A* обнаружено не было. Гетерозиготная мутация FV_{Leiden} выявлена у 12 (8,8 %) женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа ($vWF:RCo$ от 27 до 47 % (среднее $37,3 \pm 0,8$ %), $vWF:Ag$ от 25 до 46 % (среднее $37,5 \pm 0,8$ %), $FVIII:C$ от 29 до 49 % (среднее $44,1 \pm 0,5$ %). Гомозиготная мутация FV_{Leiden} выявлена у 3 (2,2 %) женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа, $vWF:RCo$ у них составила 40, 43 и 45 %, $vWF:Ag$ — 39, 44 и 42 %, $FVIII:C$ — 47, 45 и 48 %. Гетерозиготная мутация *FII G20210A* выявлена у 19 (13,9 %) женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа ($vWF:RCo$ от 36 до 49 % (среднее $43,0 \pm 0,4$ %), $vWF:Ag$ от 32 до 46 % (среднее $42,2 \pm 0,6$ %), $FVIII:C$ от 30 до 49 % (среднее $45,1 \pm 0,4$ %).

Заключение. Снижение активности факторов VIII и фактора Виллебранда, уменьшая коагуляционный потенциал свертывающей системы крови, может нивелировать возможные проблемы, связанные с мутациями FV_{Leiden} и *FII G20210A* у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, мутация гена фактора V Лейден, мутация гена протромбина *G20210A*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колосков А.В., Чернова Е.В. Распространенность мутации гена фактора V (Лейден) и гена протромбина *G20210A* у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(1): 60–65. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-60-65>

PREVALENCE OF FACTOR V LEIDEN AND PROTHROMBIN *G20210A* IN WOMEN WITH VON WILLEBRAND DISEASE TYPE 1

Koloskov A. V., Chernova E. V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Von Willebrand disease is a hereditary malfunction of the blood coagulation system caused by waveform quantitative and/or qualitative deficiency of von Willebrand factor (vWF).

Aim. To evaluate the frequency of occurrence of FV_{Leiden} and FII G20210A mutations in female patients with von Willebrand type 1 disease.

Materials and methods. 136 women aged from 18 to 45 years (mean 31.7 ± 0.5 years) were enrolled in a study conducted during the January 2011 — December 2017 period. Questionnaire was used to reveal hemorrhagic diathesis. Inclusion criteria were as follows: no less than 3 positive responses to questions 1–7, or 2 positive responses to questions 1–7 plus no less than 100 points of the evaluated menstrual blood loss. An independent inclusion criterion was 180 points or more in the question concerning menstrual blood loss. A mandatory inclusion criterion was the confirmation of absence of thromboembolic events in a proband and first line relatives. The study included assessment of such parameters as ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor (vWF:RCo), von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), factor VIII (FVIII:C), platelet aggregation induced with ADP, ristomycin, collagen, as well as molecular-genetic assay of factor V (FV_{Leiden}) and gene (FII G20210A) polymorphism using allele-specific polymerase chain reaction.

Results. No mutations of FV_{Leiden} and FII G20210A were revealed in 102 women with von Willebrand disease type 1. Heterozygous mutation of FV_{Leiden} was found in 12 (8.8 %) subjects with von Willebrand disease type 1 (vWF:RCo from 27 to 47 % (mean 37.3 ± 0.8 %), vWF:Ag from 25 to 46 % (mean 37.5 ± 0.8 %), FVIII:C from 29 to 49 % (mean 44.1 ± 0.5 %). Homozygous mutation of FV_{Leiden} was identified in 3 (2.2%) women with von Willebrand disease type 1, with vWF:RCo being 40, 43 and 45 %, vWF:Ag — 39, 44 and 42 %, FVIII:C — 47, 45 and 48 %, respectively. Heterozygous mutation FII G20210A was detected in 19 (13.9 %) subjects with von Willebrand disease type 1 (vWF:RCo from 36 to 49 % (mean 43.0 ± 0.4 %), vWF:Ag from 32 to 46 % (mean 42.2 ± 0.6 %), FVIII:C from 30 to 49 % (mean 45.1 ± 0.4 %).

Conclusion. By means of diminishing the coagulation potential of the blood coagulation system, a decrease in the activity of VIII and von Willebrand factors may compensate possible negative effects associated with FV_{Leiden} and FII G20210A gene mutations in female patients with von Willebrand type 1 disease.

Keywords: von Willebrand disease; factor V Leiden mutation; prothrombin G20210A mutation

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koloskov A.V., Chernova E.V. Prevalence of factor v leiden and prothrombin G20210A in women with von Willebrand disease type 1. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019; 64(1): 60–65 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-60-65>

Введение

Болезнь Виллебранда — наиболее распространенное наследственное (аутосомное) нарушение свертывающей системы крови, обусловленное волнообразным

количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда — плазменного белка, опосредующего начальную адгезию тромбоцитов в месте по-

вреждения эндотелия сосуда, взаимодействующего с коллагеном сосудистой стенки и стабилизирующего фактор VIII. Истинная частота встречаемости болезни Виллебранда точно неизвестна из-за выраженной полиморфности клинических проявлений заболевания и отсутствия корреляции между выраженностью клинических проявлений и количественными показателями лабораторных исследований. Также отсутствует единый подход к выбору и оценке результатов лабораторных исследований.

Такие показатели, как ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда (vWF:RCo) и антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag), у клинически здоровых лиц варьируют в широком диапазоне от 50 до 240 %, а во время беременности могут увеличиваться более чем в 6 раз. Нет единого мнения о диагностически значимом снижении этих показателей. Ряд авторов [1–3] предлагает в качестве диагностической отсечки снижение показателей vWF:RCo и/или vWF:Ag менее 50 %, в других источниках предлагается ориентироваться на значение этих показателей менее 30 %. Широко обсуждается использование термина «низкое содержание фактора Виллебранда» для лиц с признаками чрезмерной кровоточивости и показателями vWF:RCo и/или vWF:Ag в диапазоне от 30 до 50 % [4].

Распространенность болезни Виллебранда, оцененная по числу больных, наблюдающихся в специализированных центрах (гематологические диспансеры), составляет 0,0023–0,01 % [2]. Распространенность болезни Виллебранда также изучалась на основании скрининга населения для выявления лиц с симптомами чрезмерной кровоточивости, сниженными показателями vWF:RCo и/или vWF:Ag, а также наличия членов семьи с признаками геморрагического диатеза. Популяционный подход выявил, что распространенность болезни Виллебранда составила 0,6–1,3 %, что более чем на два порядка больше, чем значения, которые были получены на основании исследований, выполненных по данным о больных, наблюдающихся в специализированных центрах. С учетом легких (мягких) форм, проявляющихся единичными эпизодами незначительных кровотечений, этот показатель может оказаться еще выше [2].

В последние годы большое внимание уделяется исследованиям полиморфизма гена фактора V G1691A (FV_{Leiden}) и гена протромбина G20210A ($FII\ G20210A$) с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений и/или репродуктивных проблем у женщин. Мы обратили внимание на больных женщин, у которых была диагностирована болезнь Виллебранда 1-го типа, являющихся одновременно носителями гетерозиготной мутации FV_{Leiden} или гетерозиготной мутации $FII\ G20210A$.

В литературе активно обсуждается частота встречаемости различных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией, у больных различ-

ными типами болезни Виллебранда и их клиническое значение [3, 5–7].

Целью настоящего исследования являлась оценка частоты встречаемости мутаций FV_{Leiden} и $FII\ G20210A$ у женщин, больных болезнью Виллебранда 1-го типа.

Материалы и методы

В исследование, проведенное с января 2011 по декабрь 2017 г., были включены 136 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $31,7 \pm 0,5$ года), у которых был установлен диагноз болезнь Виллебранда 1-го типа, наблюдавшихся в амбулаторном гематологическом центре, специализирующемся на патологии свертывающей системы крови. При включении в исследование все больные подписывали информированное согласие.

Для выявления признаков геморрагического диатеза использовали опросник, разработанный на основании личного и международного опыта клинической оценки признаков чрезмерной кровоточивости [8–10]. В него входили следующие вопросы.

1. Легко ли образуются синяки?
2. Бывают ли сейчас или были ли ранее носовые кровотечения (если да, то в каком возрасте и как часто)?
3. Было ли кровотечение при удалении зубов (если да, то какова длительность кровотечения)?
4. Есть ли кровоточивость десен?
5. Бывает ли кровотечение при бытовых ранениях и царапинах (если да, то какова длительность)?
6. Было ли обильное кровотечение во время первых месячных?
7. Есть ли боль во время овуляции?
8. Оценка объема менструальной кровопотери с использованием описательного метода, учитывающего количество и наполняемость использованных гигиенических прокладок и/или тампонов. За одну полностью пропитанную прокладку начисляли 20 баллов; прокладка, пропитанная частично, — 10 баллов. Полностью пропитанный тампон — 10 баллов; частично пропитанный тампон — 5 баллов. При наличии сгустков крови диаметром более 2,5 см (диаметр современной монеты достоинством 5 рублей) начисляли дополнительно 5 баллов, при наличии протекания крови через прокладку или тампон — дополнительно 40 баллов [11].

Для включения в исследование необходимым условием было наличие не менее трех положительных ответов на вопросы с 1 по 7 или минимум два положительных ответа на вопросы с 1 по 7 и не менее 100 баллов по результатам оценки объема менструальной кровопотери. Самостоятельным критерием включения являлся результат 180 баллов и более при оценке объема менструальной кровопотери.

Для снижения вероятности попадания в исследуемую группу женщин с сочетанной патологией (клинически значимой тромбофилией) обязательным критерием включения в исследование являлось указание на отсутствие тромбоэмболических событий

у пробанда и указание на отсутствие тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии у родственников первой линии.

У больных, соответствовавших перечисленным критериям, исследовали vWF:RCo, vWF:Ag и фактор VIII (FVIII:C), определяли соотношение vWF:RCo/vWF:Ag [12]. В качестве дополнительных тестов исследовали агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, ристомидином и коллагеном [12, 13].

Исследования vWF:RCo, vWF:Ag и FVIII:C проводили на автоматическом коагулометре Elite PRO (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов HemosiIL (Instrumentation Laboratory, США). Исследование агрегации тромбоцитов выполняли по методу Борна с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AT-02 (Россия) с использованием агрегирующих агентов АДФ, коллагена и ристомидина.

При выявлении у больных снижения показателей vWF:RC и vWF:Ag менее 50 % и соотношения vWF:RCo/vWF:Ag > 0,7, а также нарушения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и/или ристомидином и/или коллагеном, в качестве дополнительных критериев, отражающих снижение свертывающего потенциала крови [12, 13], выполняли молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фактора V (FV_{Leiden}) и гена протромбина ($FII\ G20210A$) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации методом электрофореза в полиакриламидном геле.

Результаты

У 102 женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа (vWF:RCo от 25 до 49 % (среднее $38,6 \pm 0,6$ %), vWF:Ag от 24 до 47 % (среднее $37,1 \pm 0,5$ %), FVIII:C от 25 до 50 % (среднее $40,5 \pm 0,6$ %) мутаций FV_{Leiden} и $FII\ G20210A$ обнаружено не было.

Гетерозиготная мутация FV_{Leiden} выявлена у 12 женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа (vWF:RCo от 27 до 47 % (среднее $37,3 \pm 0,8$ %), vWF:Ag от 25 до 46 % (среднее $37,5 \pm 0,8$ %), FVIII:C от 29 до 49 % (среднее $44,1 \pm 0,5$ %), что составляло 8,8 % от исследованной популяции.

Гомозиготная мутация FV_{Leiden} выявлена у 3 женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа (2,2 % от исследованной популяции) (vWF:RCo — 40, 43 и 45 %, vWF:Ag — 39, 44 и 42 %, FVIII:C — 47, 45 и 48 % соответственно).

Гетерозиготная мутация $FII\ G20210A$ выявлена у 19 женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа (vWF:RCo от 36 до 49 % (среднее $43,0 \pm 0,4$ %), vWF:Ag от 32 до 46 % (среднее $42,2 \pm 0,6$ %), FVIII:C от 30 до 49 % (среднее $45,1 \pm 0,4$ %), что составляло 13,9 % от исследованной популяции.

Обсуждение

Как следует из представленных результатов, гетерозиготные мутации FV_{Leiden} и $FII\ G20210A$ оказались от-

носительно частыми находками у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа. Частота встречаемости гетерозиготной мутации FV_{Leiden} у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа составила 8,8 %, а гомозиготной мутации FV_{Leiden} — 2,2 %.

У здоровых людей европеоидной расы распространенность мутации FV_{Leiden} составляет от 2 до 19 % [14–16]. Частота встречаемости мутации FV_{Leiden} у больных с впервые возникшими тромбозами достигает 20 % [15]. Гомозиготная мутация FV_{Leiden} встречается с частотой примерно 0,02 % [17].

Гетерозиготная мутация $FII\ G20210A$ в исследованной нами группе женщин с болезнью Виллебранда 1 типа встречалась с частотой 13,9 %. Частота встречаемости мутации $FII\ G20210A$ в европеоидной популяции составляет от 1 до 5 % [15–19], а у больных с венозными тромбозами от 4 до 18 % [15, 20].

Столь высокая частота встречаемости обсуждаемых полиморфизмов у лиц со склонностью к чрезмерной кровоточивости требует глубокого переосмысления их клинического значения. Активированный протеин С оказывает антикоагулянтное действие путем расщепления фактора Va в наиболее значимых точках специфического протеолиза, переводя фактор Va в неактивную форму. Кроме того, расщепление полноразмерной молекулы фактора V приводит к появлению антикоагулянтной молекулы, выступающей, в свою очередь, в качестве кофактора для активированного протеина С для инактивации фактора VIIa [17, 21, 22]. Мутация FV_{Leiden} нарушает оба из описанных механизмов, но приоритетное значение имеет уменьшение образования антикоагулянтной молекулы [20]. Одной из важных функций фактора Виллебранда является стабилизация фактора VIII. При болезни Виллебранда 1-го типа показатель FVIII:C часто снижен. В нашем исследовании у женщин с болезнью Виллебранда 1 типа, носительниц гетерозиготной мутации FV_{Leiden} , показатель FVIII:C составлял от 29 до 49 % (среднее $44,1 \pm 0,5$ %), а у трех женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа, носительниц гомозиготной мутации FV_{Leiden} , были зафиксированы показатели FVIII:C в диапазоне от 45 до 48 %. Снижение активности фактора VIII, по нашему мнению, может нивелировать возможные проблемы, связанные с нарушением механизма инактивации фактора VIIa, реализуемого с участием активированного протеина С и антикоагулянтной молекулы, образующейся в результате специфического протеолиза фактора V.

Протромбин принимает участие в заключительном этапе свертывающего каскада, превращаясь под действием фактора Ха в тромбин. В этом превращении принимают участие фактор Va, ионы кальция и фосфолипидные поверхности тромбоцитов. Синергетическое взаимодействие факторов Ха и Va на поверхности фосфолипидных мембран в присутствии ионов кальция определяется как «протромбиназный комплекс»

[23]. Полиморфизм *FII G20210A* связывают с более высоким уровнем протромбина в плазме [24], чего недостаточно для безусловной реализации тромбофилического потенциала, поскольку снижение показателей *vWF:RCo*, *vWF:Ag* и *FVIII:C*, а также агрегационной способности тромбоцитов, поверхность которых играет значимую роль в протромбиназном комплексе, у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа, снижают общий коагуляционный потенциал свертывающей системы крови.

Таким образом, принимая во внимание возможный тромбофилический потенциал генетических полиморфизмов *FV_{Leiden}* и *FII G20210A*, представляется логичным

предположить, что генетически детерминированная функциональная активность фактора Виллебранда может вносить в реализацию итогового фенотипа индивидуума более существенный и, следовательно, клинически более значимый вклад.

Точность высказанных предположений предстоит оценить в дальнейших исследованиях с учетом возможных дополнительных факторов риска, возникающих, например, при использовании для остановки кровотечения концентратов фактора VIII и фактора Виллебранда, а также применив более широкий арсенал методов, оценивающих состояние свертывающей системы крови.

Литература

1. Laffan M., Brown S.A., Collins P.W., et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006; 10(3): 199–217. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00894.x
2. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14(2): 171–232. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
3. Keesler D.A., Flood V.H. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2(1): 34–41. DOI:10.1002/rth2.12064
4. Ng C., Motto D.G., Di Paolo J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015; 125(13): 2029–37. DOI:10.1182/blood-2014-08-528398
5. Franchini M., Veneri D., Poli G., et al. High prevalence of inherited prothrombotic risk factors in 134 consecutive patients with von Willebrand disease. *Am. J. Hematol.* 2006; 81(6): 465–7. DOI: 10.1002/ajh.20623
6. Franchini M. Thrombotic complications in von Willebrand disease. *Hematology*. 2006; 11(1): 49–52. DOI:10.1080/10245330500345710
7. Ahmad F., Kannan M., Yadav V., et al. Impact of thrombogenic mutations on clinical phenotypes of von Willebrand disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010; 16(3): 281–7. DOI: 10.1177/1076029609351291
8. Rydz N., James P.D. The Evolution and Value of Bleeding Assessment Tools. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10(11): 2223–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04923.x
9. Sadler J.E., Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(4): 775–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01245.x
10. Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A., et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(12): 2619–26. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01663.x
11. Lee C.A., Chi C., Pavord S.R., et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders — review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006; 12(4): 301–36. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01314.x
12. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения болезни Виллебранда. В кн: Савченко В.Г., редактор. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. М.: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 2018.
13. Воробьев А.И., редактор. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед; 2003.

References

1. Laffan M., Brown S.A., Collins P.W., et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006; 10(3): 199–217. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00894.x
2. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14(2): 171–232. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
3. Keesler D.A., Flood V.H. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2(1): 34–41. DOI:10.1002/rth2.12064
4. Ng C., Motto D.G., Di Paolo J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015; 125(13): 2029–37. DOI:10.1182/blood-2014-08-528398
5. Franchini M., Veneri D., Poli G., et al. High prevalence of inherited prothrombotic risk factors in 134 consecutive patients with von Willebrand disease. *Am. J. Hematol.* 2006; 81(6): 465–7. DOI: 10.1002/ajh.20623
6. Franchini M. Thrombotic complications in von Willebrand disease. *Hematology*. 2006; 11(1): 49–52. DOI:10.1080/10245330500345710
7. Ahmad F., Kannan M., Yadav V., et al. Impact of thrombogenic mutations on clinical phenotypes of von Willebrand disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010; 16(3): 281–7. DOI: 10.1177/1076029609351291
8. Rydz N., James P.D. The Evolution and Value of Bleeding Assessment Tools. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10(11): 2223–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04923.x
9. Sadler J.E., Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(4): 775–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01245.x
10. Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A., et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(12): 2619–26. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01663.x
11. Lee C.A., Chi C., Pavord S.R., et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders — review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006; 12(4): 301–36. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01314.x
12. Zozulja N.I., Kumsikova M.A. Protocol for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. In: Savchenko V.G., editor. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: National Research Center for Hematology; 2018 (In Russian).
13. Vorob'ev A.I., editor Guide on hematology. Moscow: Newdiamed; 2003 (In Russian).

14. Rees D.C., Cox M., Clegg J.B. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; 346 (8983): 1133–4.
15. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; 9(4-2): 2–52.
16. Ekim M., Ekim H., Yilmaz Y.K. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia*. 2015; 19(4): 309–13.
17. Van Cott E.M., Khor B., Zehnder J.L. Factor V Leiden. *Am. J. Hematol*. 2016; 91(1):46–9. DOI: 10.1002/ajh.24222
18. Buchanan G.S., Rodgers G.M., Branch D.W. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2003; 17(3): 397–411.
19. Lijfering W.M., Middeldorp, S., Veeger, N.J.G.M., et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010; 121(15): 1706–12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347
20. Miranda-Vilela A.L. Role of Polymorphisms in Factor V (FV Leiden), Prothrombin, Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Cystathionine β -Synthase (CBS) Genes as Risk Factors for Thrombophilias. *Mini Rev. Med. Chem*. 2012; 12(10): 997–1006.
21. Segers K., Dahlbäck B., Nicolaes G.A. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(3): 530–42.
22. Khor B., Van Cott E.M. Laboratory evaluation of hypercoagulability. *Clin. Lab. Med*. 2009; 29(2): 339–66. DOI: 10.1016/j.cl.2009.03.002
23. Butenas S., van't Veer C., Mann K.G. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999; 94(7): 2169–78.
24. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88(10): 3698–703.
14. Rees D.C., Cox M., Clegg J.B. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; 346(8983): 1133–4.
15. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya*. 2015; 9(4-2): 2–52 (In Russian).
16. Ekim M., Ekim H., Yilmaz Y.K. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia*. 2015; 19(4): 309–13.
17. Van Cott E.M., Khor B., Zehnder J.L. Factor V Leiden. *Am. J. Hematol*. 2016; 91(1):46–9. DOI: 10.1002/ajh.24222
18. Buchanan G.S., Rodgers G.M., Branch D.W. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2003; 17(3): 397–411.
19. Lijfering W.M., Middeldorp, S., Veeger, N.J.G.M., et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010; 121(15): 1706–12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347
20. Miranda-Vilela A.L. Role of Polymorphisms in Factor V (FV Leiden), Prothrombin, Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Cystathionine β -Synthase (CBS) Genes as Risk Factors for Thrombophilias. *Mini Rev. Med. Chem*. 2012; 12(10): 997–1006.
21. Segers K., Dahlbäck B., Nicolaes G.A. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(3): 530–42.
22. Khor B., Van Cott E.M. Laboratory evaluation of hypercoagulability. *Clin. Lab. Med*. 2009; 29(2): 339–66. DOI: 10.1016/j.cl.2009.03.002
23. Butenas S., van't Veer C., Mann K.G. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999; 94(7): 2169–78.
24. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88(10): 3698–703.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович*, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Чернова Екатерина Владимировна, ассистент кафедры трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katernachernova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила 16.05.2018
Принята к печати 24.12.2018

Information about the authors

Andrei V. Koloskov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Ekaterina V. Chernova, Assistant, Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: katernachernova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

* Corresponding author

Received 16 May 2018
Accepted 24 Dec 2018