

ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНОЙ С СОЧЕТАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII

Яковлева Е. В.^{1,*}, Ефимов И. В.¹, Костин А. И.², Гасанов А. М.², Азимова М. Х.², Орел Е. Б.¹, Лаврова П. С.¹, Коняшина Н. И.¹, Сурин В. Л.¹, Пшеничникова О. С.¹, Сац Н. В.¹, Зозуля Н. И.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ГБУЗ «НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наиболее распространенными наследственными коагулопатиями являются гемофилия и болезнь Виллебранда. Часто под маской этих заболеваний скрываются редкие наследственные коагулопатии, в том числе наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII.

Цель — описать клинические проявления, сложности диагностики и выбора гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больной с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение за больной наследственным сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII. Описаны этиология, частота, локализация и интенсивность геморрагических проявлений. Показано, что наличие коморбидного заболевания и необходимость хирургического вмешательства требуют взаимодействия различных специалистов.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII, заместительная гемостатическая терапия, дивертикул Ценкера, глоточно-пищеводный дивертикул

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Ефимов И.В., Костин А.И., Гасанов А.М., Азимова М.Х., Орел Е.Б., Лаврова П.С., Коняшина Н.И., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Сац Н.В., Зозуля Н.И. Диагностика и выбор тактики гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больной с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(1): 79–87. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87>

DIAGNOSIS AND CHOICE OF HAEMOSTATIC THERAPY DURING SURGERY IN PATIENTS WITH COMBINED COAGULATION FACTOR V AND VIII DEFICIENCY

Yakovleva E. V.^{1,*}, Efimov I. V.¹, Kostin A. I.², Gasanov A. M.², Azimova M. Kh.², Orel E. B.¹, Lavrova P. S.¹, Konyashina N. I.¹, Surin V. L.¹, Pshenichnikova O. S.¹, Sats N. V.¹, Zozulya N. I.¹

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

²N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Health Department, 129090, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Among the most common congenital coagulopathies are haemophilia and Von Willebrand disease. These illnesses are often mimicked by orphan hereditary coagulopathies, including combined coagulation factor V and VIII deficiency.

Aim — description of a clinical presentation, hampered diagnosis and choice of haemostatic therapy in a surgical patient with combined blood coagulation factor V and VIII deficiency.

Main findings. We describe a clinical case of congenital combined factor V and VIII deficiency and detail the aetiology, frequency, localisation and intensity of haemorrhages. Comorbidity and surgical indications are demonstrated to require an inter-specialty medical involvement.

Keywords: hereditary coagulopathies, combined coagulation factor V and VIII deficiency, haemostatic replacement therapy, Zenker's diverticulum, pharyngo-oesophageal diverticulum

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Yakovleva E.V., Efimov I.V., Kostin A.I., Gasanov A.M., Azimova M.K., Orel E.B., Lavrova P.S., Konyashina N.I., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Sats N.V., Zozulya N.I. Diagnosis and choice of haemostatic therapy during surgery in patients with combined coagulation factor V and VIII deficiency. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(1): 79–87 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87>

Введение

Наиболее распространенными наследственными коагулопатиями являются болезнь Виллебранда и гемофилия [1]. Сочетанный дефицит факторов свертывания крови V (FV) и VIII (FVIII) относится к редким наследственным коагулопатиям и имеет этиологические особенности [2, 3]. Молекулярные основы этого заболевания связаны не с сочетанием мутаций в генах *FV* и *FVIII*, а с наличием дефекта в генах *MCFD2* (multiple coagulation factor deficiency 2) или *LMAN1* (lectin mannose binding protein 1) [4–7]. Указанные гены локализованы на хромосомах 2 и 18 соответственно и ответственны за синтез белков, комплекс которых обеспечивает внутриклеточный транспорт FV и FVIII от эндоплазматического ретикула к аппарату Гольджи. Дефицит этих белков приводит к затруднению поступления FV и FVIII из гепатоцитов

в кровоток и, соответственно, снижению активности FV и FVIII в плазме. Клинические проявления этого заболевания представлены различными по интенсивности и источнику кровотечениями [8–11]. Наиболее частыми являются кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых оболочек, посттравматические, хирургические, акушерские кровотечения, меноррагии [12, 13]. Терапевтическая тактика ведения больных с наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII затруднена в связи с отсутствием концентратов FV [14, 15]. Поэтому одной из проблем является проведение гемостатической терапии в случае наличия у больных коморбидных заболеваний, требующих хирургического лечения [16–20].

Цель настоящей работы — представить описание клинических проявлений, сложности диагностики за-

болевания и выбора гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больной с сочетанным дефицитом FV и FVIII.

Клиническое наблюдение

Больная Р., 68 лет, с детского возраста отмечала спонтанные экхимозы, частые носовые кровотечения, кровоточивость десен, длительные кровотечения после порезов. Оперативные вмешательства в юном возрасте сопровождались интенсивными кровотечениями: в 17 лет — овариоэктомия слева, в 18 лет — тонзиллэктомия, в 21 год — экстракция зуба. С заместительной и гемостатической целью осуществлялись трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитной массы. При обследовании в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови был установлен диагноз «Болезнь Виллебранда». В 24 года роды и послеродовый период осложнились кровотечениями, развитием обширной гематомы промежности, что потребовало многократных трансфузий эритроцитной массы, СЗП и длительного пребывания в стационаре. В 25 лет пациентке была выполнена овариоэктомия справа в связи с разрывом кисты и внутрибрюшным кровотечением. При трансфузиях компонентов крови периодически отмечались нежелательные явления в виде крапивницы, озноба. Семейный анамнез по кровоточивости у больной отягощен: имеет 4 сестры и 2 брата, один из которых умер от острого нарушения мозгового кровообращения, а одна из сестер также страдает повышенной кровоточивостью.

В отдел коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» больная с диагнозом «Болезнь Виллебранда» обратилась в 2003 г. с целью экстракции зуба. При обследовании обращало на себя внимание не только удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), но и снижение протромбина по Квику: АЧТВ составляло 100 с (норма — 29–36 с), протромбин по Квику — 35 % (норма — 70–130 %), фибриноген — 3,3 г/л (норма — 1,8–4,0 г/л), FVIII — 14 % (норма — 50–150 %), фактор Виллебранда (FW) — 112 % (норма — 50–150 %), агрегация тромбоцитов с ристомиином — 98 % (норма — 60–100 %). В общем анализе крови: гемоглобин — 139 г/л, тромбоциты — $200 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $5,3 \times 10^9/\text{л}$. По данным биохимического исследования сыворотки крови, показатели были в пределах нормальных значений. Серологическое исследование выявило антитела к вирусу гепатита С. Таким образом, данные обследования не подтвердили диагноз болезни Виллебранда, а выявленное уменьшение протромбина по Квику потребовало проведения дополнительного обследования. При исследовании активности факторов свертывания крови активность FV составила 6 %. Таким образом, на основании анамнестических (отягощенный анамнез по кровоточивости с детства, семейный анамнез

по кровоточивости) и лабораторных данных был диагностирован наследственный сочетанный дефицит FV и FVIII. Диагноз был подтвержден генетическим исследованием. Ген *MCDF2* локализован на коротком плече 21-й хромосомы и включает 4 экзона. При секвенировании у больной была выявлена гомозиготная делеция всех кодирующих областей гена *MCDF2* (экзоны 2, 3, 4). Эта же мутация обнаружена у родной сестры больной, также имеющей отягощенный анамнез по кровоточивости.

В марте 2018 г. больная обратилась с жалобами на нарушение глотания, поперхивание, кашель и позывы на рвоту после приема пищи. Была обследована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ». По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) по задне-левой стенке пищевода, рядом с его устьем, был обнаружен дивертикул, глубиной и диаметром (в средней его части) около 3 см. Вход в дивертикул составлял около 1,0 см в диаметре. Содержимого в просвете дивертикула не было, признаков воспаления слизистой оболочки дна дивертикула не обнаружено. На передней стенке нижней трети тела желудка визуализировался полип на широком основании, диаметром и высотой до 0,6 см. Данные ЭГДС были сопоставимы с результатами рентгеновского исследования желудочно-кишечного тракта с контрастированием сульфатом бария: на уровне $\text{C}_v\text{-Th}_1$ по задней стенке глотки был выявлен дивертикул с четкими ровными контурами и шейкой до 1,0 см в диаметре. На уровне дивертикула пищевод был сдавлен до 0,2–0,3 см в диаметре и оттеснен кпереди. На границе тела и антрального отдела желудка определялось округлое просветление с четкими, ровными контурами до 0,8 см в диаметре. Таким образом, был установлен диагноз: «Дивертикул Ценкера. Полип тела желудка».

Для дальнейшего лечения больной с двумя редкими заболеваниями необходимо было ответить на целый ряд вопросов:

1. Какова этапность оперативного лечения: одномоментная или последовательная резекция дивертикула и полипа с учетом возможного злокачественного процесса?
2. Какой выбрать способ оперативного пособия: эндоскопическое или открытое вмешательство?
3. В каком медицинском учреждении оперировать больную с редкой патологией гемостаза?
4. Какие гемостатические препараты выбрать, учитывая отсутствие препаратов FV?
5. Как подобрать гемостатические средства, учитывая индивидуальную переносимость и отягощенный аллергологический анамнез?

Решение этих проблем требовало взаимодействия различных специалистов, клинических и лабораторных служб из двух медицинских учреждений (ФГБУ «НМИЦ гематологии» и ГБУЗ «НИИ скорой помо-

щи им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ). Было решено выполнить первый этап оперативного лечения (эндоскопическая полипэктомия с последующим гистологическим исследованием) в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии». В предоперационном периоде показатели коагулограммы были следующими: АЧТВ — 92 с, протромбин по Квику — 32 %, FV — 6 %, FVIII — 6 %. В качестве заместительной профилактической терапии осуществлена трансфузия СЗП объемом 540 мл (6 мл/кг массы тела) и введен плазматический концентрат FVIII (plasma-derived FVIII — pdFVIII) — 2000 МЕ (22 МЕ/кг массы тела), которым предшествовала премедикация глюкокортикоидными гормонами. После проведенной гемостатической терапии к началу операции АЧТВ сократилось до 46 с, протромбин по Квику увеличился до 53 %, активность FV составила 20 %, FVIII — 80 %. В послеоперационном периоде ежедневно осуществлялись трансфузии СЗП объемом 250 мл и введения pdFVIII в дозе 1000 МЕ, что позволило поддерживать активность FV не менее 15 %, а FVIII — в пределах субнормальных значений. Учитывая отягощенный трансфузионный и аллергологический анамнез больной, обнаружение антилейкоцитарных антител с частотой реагирования 30 % и выраженностью реакции +2 в лимфоцитотоксическом тесте, с целью предотвращения аллергических реакций, использовали только плазму, полученную методом афереза от доноров-мужчин. Указанная терапия позволила поддерживать АЧТВ в пределах 50 с, протромбин по Квику — 50 %, FV — 17 %, FVIII — 43 %. Однако на 4-е сутки,

несмотря на премедикацию глюкокортикоидными гормонами, у больной возникла реакция на трансфузию СЗП в виде озноба, болей в поясничной области и в нижних конечностях. Дальнейшие трансфузии СЗП были отменены, продолжена терапия pdFVIII в дозе 1000 МЕ. Гемостатическая терапия была закончена на 8-е сутки после инвазивного вмешательства. Больная была выписана из стационара на 10-е сутки, показатели гемостаза составляли: АЧТВ — 77 с, протромбин по Квику — 41 %, FV — 5 %, FVIII — 21 % (рис. 1). По результатам гистологического исследования, морфологическая картина была характерна для формирующегося полипа слизистой желудка с умеренно выраженным хроническим воспалением.

На втором этапе оперативного вмешательства была выполнена пероральная эндоскопическая крикофарингомиотомия (подслизистая крикофарингомиотомия с эзофагодивертикулостомией). Операция была произведена в отделении неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ». Предоперационная подготовка заключалась в трансфузии СЗП в объеме 850 мл (10 мл/кг массы тела) за сутки и за 1 час до операции и введении 3000 МЕ pdFVIII (35 МЕ/кг массы тела). К началу операции показатели коагулограммы были следующими: АЧТВ — 45 с, протромбин по Квику — 52 %. Этапы операции представлены на рисунке 2. Опыт проведения полипэктомии и анализ параметров гемостаза позволили сделать заключение, что поддержание АЧТВ не более 50 с, а протромбина по Квику — не менее 50 % у этой больной является

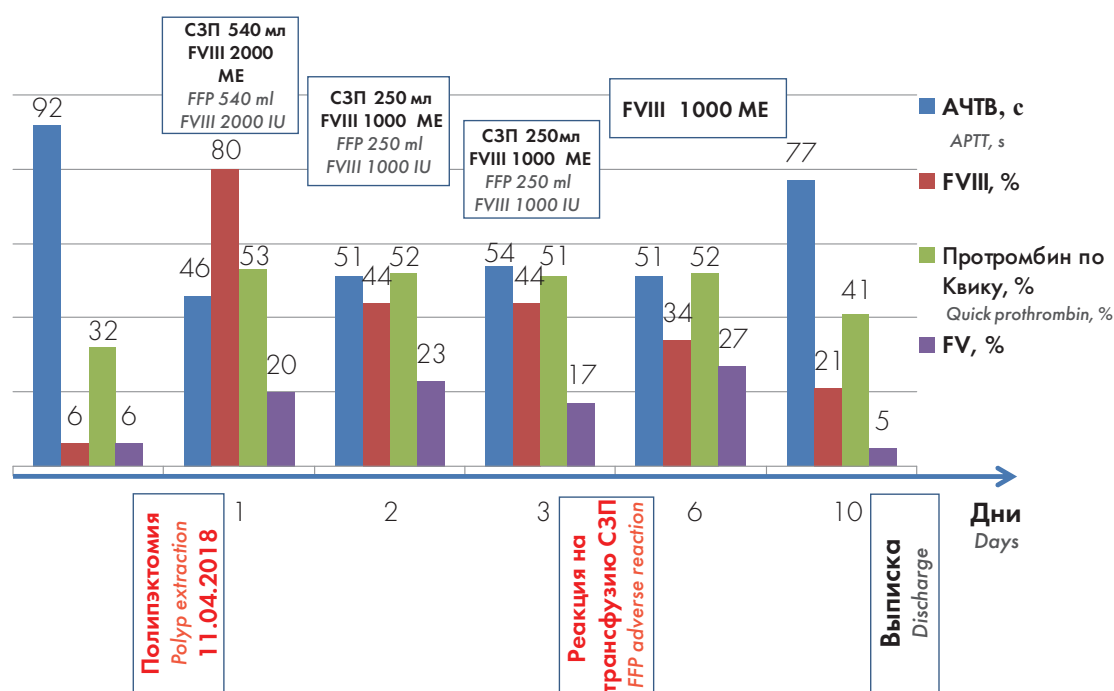


Рисунок 1. Полипэктомия: гемостатическая терапия и лабораторный контроль
Figure 1. Polypectomy: hemostatic therapy and laboratory control

достаточным для избежания геморрагических осложнений. С целью иммунологической безопасности была использована плазма от донора-мужчины [21]. Доза СЗП составляла 500–800 мл/сутки, рdFVIII — 1000–2000 МЕ/сутки. В послеоперационном периоде отмечено незначительное геморрагическое отделяемое по назогастральному зонду в течение первых двух суток, а также возникновение реакции на введение СЗП на 4-е сутки после операции (что связано со сменой донора) и развитие катетер-ассоциированного периферического флебита на 7-е сутки после операции. В связи с указанными нежелательными явлениями трансфузии СЗП были прекращены на 5-е сутки после операции, а заместительная терапия рdFVIII в дозе 1000 МЕ/сут была закончена на 7-е сутки. На 9-е сутки после операции в коагулограмме АЧТВ составляло 50 с, протромбин по Квику — 35 % (рис. 3). В стабиль-

ном состоянии на 11-е сутки больная была выписана из стационара домой.

Однако с осени 2018 г. больная начала отмечать появление прежних жалоб: поперхивание и кашель во время и после приема пищи. При ЭГДС по левой боковой стенке обнаружен дивертикул шириной до 10 мм, глубиной с дорзального края до 3 мм, с вентрального — до 10 мм (рис. 4). Таким образом, у больной констатирован рецидив глоточно-пищеводного дивертикула, и она нуждалась в очередном инвазивном вмешательстве. Третий этап оперативного лечения был осуществлен в отделении неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ. За сутки до операции осуществлена трансфузия СЗП в объеме 950 мл (11 мл/кг массы тела), за 1 час до операции — СЗП в объеме 950 мл, введен рdFVIII в дозе 2000 МЕ.

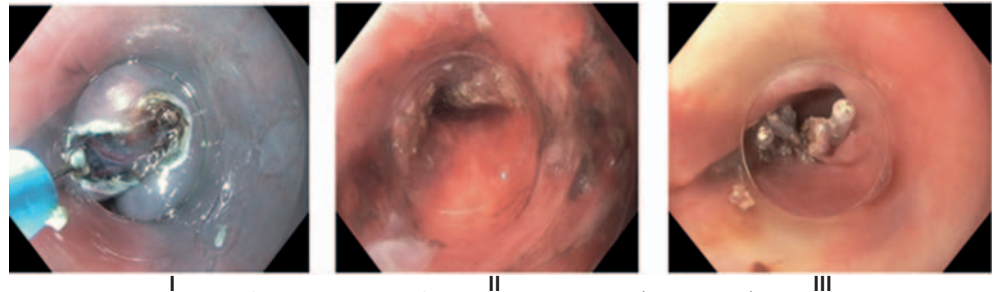


Рисунок 2. Этапы пероральной эндоскопической крикофарингомиеотомии: I — разрез слизистой оболочки в области шпоры дивертикула; II — рассеченная перстнеглоточная мышца; III — клипирование дефекта слизистой после рассечения перстнеглоточной мышцы

Figure 2. Endoscopic stapling of cricopharyngomyotomy: I — incision of the mucous membrane in the region of the diverticulum spurs; II — dissected cricopharyngeal muscle; III — clipping of the mucosal defect after dissection of the cricopharyngeal muscle

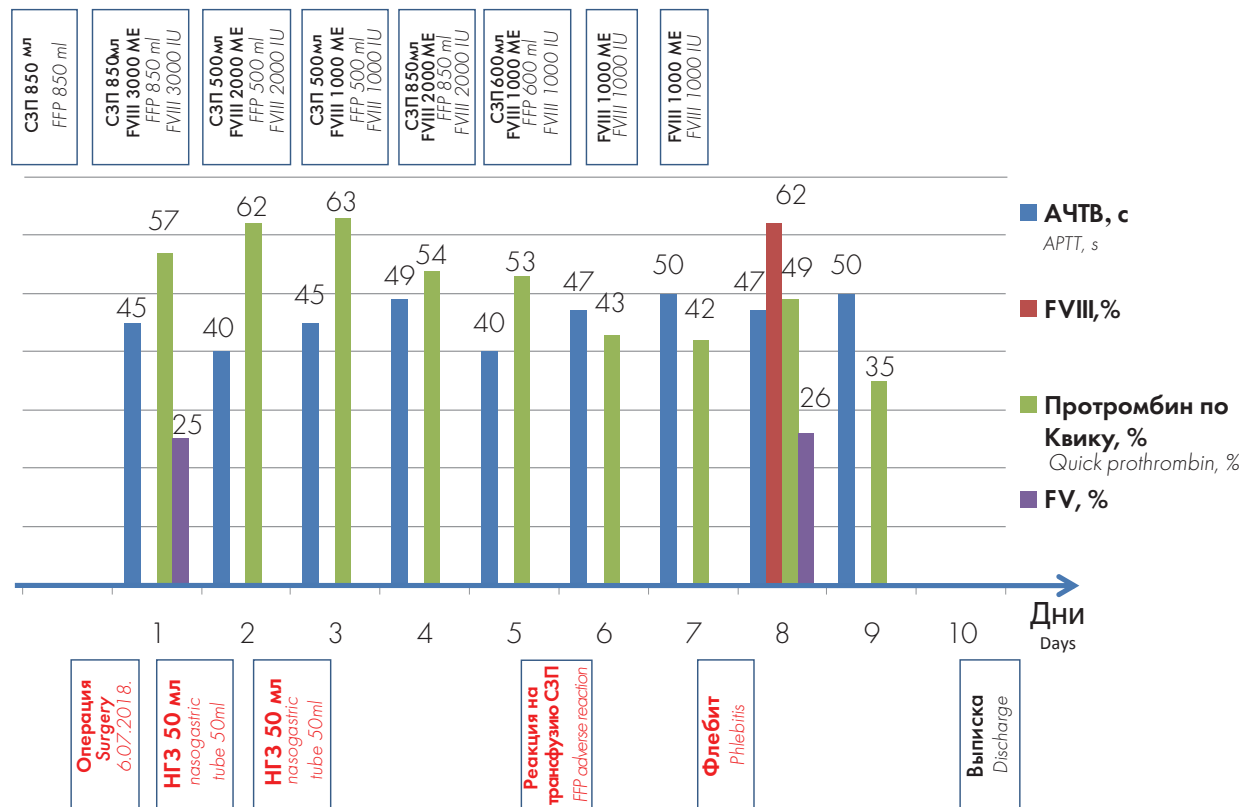


Рисунок 3. Пероральная эндоскопическая крикофарингомиеотомия: гемостатическая терапия и лабораторный контроль

Figure 3. Oral endoscopic cricopharyngomyotomy: hemostatic therapy and laboratory control

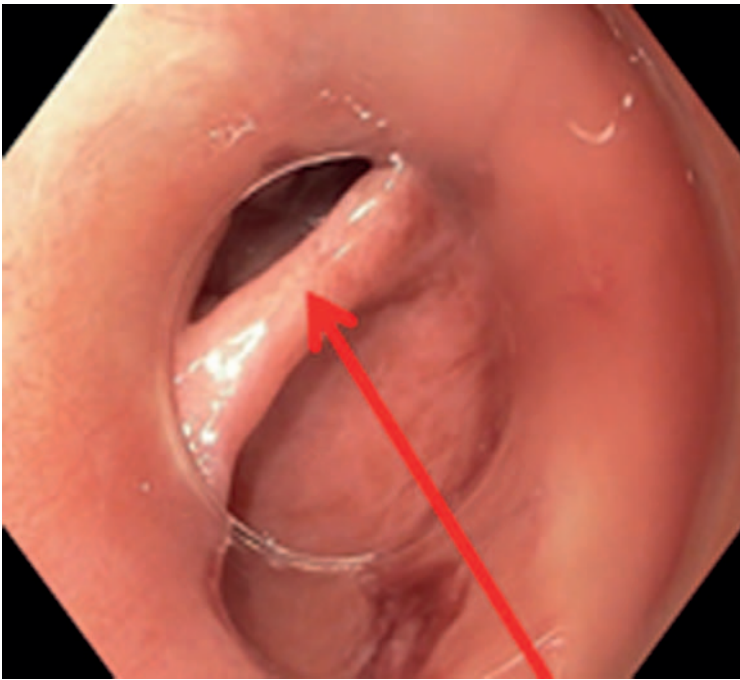


Рисунок 4. Эзофагогастродуоденоскопия: рецидив глоточно-пищеводного дивертикула

Figure 4. Esophagogastroduodenoscopy: recurrent pharyngeal-esophageal diverticulum

На момент начала операции АЧТВ составило 33 с, протромбин по Квику — 59 %. Произведен разрез перемычки слизистой протяженностью 1,5 см до основания дивертикула с применением гибкой эндоскопической техники. Выполнено эндоскопическое клипирование краев дефекта слизистой клипсами. Больная провела в стационаре 3 суток. Осложнений не было.

В настоящее время срок наблюдения за больной составляет 7 лет. С момента последнего оперативного вмешательства по поводу глоточно-пищеводного дивертикула прошло 24 мес. Основная проблема у больной в настоящее время — спонтанный умеренный кожно-слизистый геморрагический синдром в виде экхимозов, периодической кровоточивости десен. В профилактической заместительной терапии не нуждается.

Обсуждение

Особенностью данного клинического наблюдения является наличие у больной двух редких заболеваний: наследственного сочетанного дефицита факторов свертывания крови V и VIII и дивертикула Ценкера. Дивертикул Ценкера (глоточно-пищеводный, гипофарингеальный дивертикул) — редкая патология пищеварительного тракта, распространенность которой составляет 1–1,5 % от всех дивертикулов пищевода. Это патологическое мешкообразное выпячивание слизистой оболочки задней стенки гортаноглотки между нижним констриктором глотки и перстневидно-глоточной мышцей. Причиной образования глоточного дивертикула считается некоординированная работа перстневидно-глоточной мышцы и констрикторов глотки во время акта глотания, что приводит к повы-

шению давления в гортаноглотке и образованию мешковидного выпячивания слизистой оболочки. Пролапс слизистой оболочки через мышечный слой происходит в зоне наименьшего сопротивления между косыми волокнами щитовидно-глоточной и горизонтальными волокнами перстневидно-глоточной мышцы в так называемом треугольнике Киллиана. Заболевание чаще дебютирует в пожилом возрасте, что связано с возрастным уменьшением упругости и эластичности мышц пищевода. Наличие дивертикула Ценкера с выраженными клиническими проявлениями является показанием к оперативному лечению [22, 23].

В отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные лечению больных с наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII. Это связано, в первую очередь, с редкостью данной патологии (1:1000000 в общей популяции) [2, 15], отсутствием настороженности врачей, их малой осведомленностью о редких наследственных коагулопатиях и ограниченными лабораторными возможностями во многих регионах. Согласно европейским и американским рекомендациям, при проведении заместительной гемостатической терапии у больных с наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII для достижения гемостаза необходимо поддерживать активность FV не менее 15 %, FVIII — не менее 50 % [2, 20]. Однако невозможность контроля этих показателей в неспециализированных учреждениях заставляет ориентироваться на скрининговые параметры: АЧТВ, отражающего активность факторов внутреннего пути свертывания крови, в том числе FVIII, и протромбина по Квику, выявляющего нарушения активности факторов внешнего пути свертывания крови (II, V, VII, X). В описанном клиническом наблюдении анализ параметров гемостаза при первом оперативном вмешательстве позволил заключить, что не требуется полной компенсации скрининговых показателей, и поддержание АЧТВ в пределах 50 с, а протромбина по Квику — в пределах 50 % является достаточным для предупреждения геморрагических осложнений в периоперационном периоде. Расчет доз для введения СЗП и концентрата FVIII сложен и зависит от клинических проявлений, активности соответствующих факторов свертывания крови в плазме. СЗП является универсальной гемостатической средой, содержащей и FV и FVIII. Чтобы избежать тромботических осложнений при сочетанном назначении СЗП и концентрата FVIII, расчетная доза концентрата FVIII должна быть уменьшена по сравнению с дозами FVIII, назначаемых больным гемофилией А. В случае неэффективности трансфузий СЗП, альтернативной гемостатической терапией может быть использование концентрата тромбцитов: около 20 % FV обнаруживается в α-гранулах [3, 24]. Также описаны случаи эффективного применения рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (эптаког альфа активированного)

[20], однако его использование является применением по неутвержденным показаниям («off-label»).

Другим нерешенным вопросом является длительность проведения гемостатической терапии. Одним из необходимых условий заживления хирургических ран является поддержание достаточной активности факторов свертывания крови. Однако длительная терапия большими объемами СЗП может привести к волеической перегрузке [3]. В описанном наблюдении длительность гемостатической терапии СЗП была сокращена в связи с нежелательными явлениями, связанными с трансфузиями. Отсутствие геморрагических осложнений после отмены трансфузионной терапии в позднем послеоперационном периоде позволяет сделать вывод о возможном сокращении сроков гемостатической терапии при проведении малоинвазивных вмешательств (на 8-е сутки — после первой операции,

7-е сутки — после второй и на 3-и сутки — после третьего малоинвазивного вмешательства).

Хирургическое лечение больных с наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII — комплексная проблема, требующая взаимодействия гематологов, хирургов, трансфузиологов, врачей лабораторной службы. Подбор схемы периоперационной гемостатической терапии должен быть произведен с учетом анамнеза больных, плазменной активности соответствующих факторов свертывания крови и анализа параметров коагулограммы с сопоставлением клинических проявлений. При выборе хирургической тактики следует отдавать предпочтение малоинвазивным методам, что позволяет уменьшить травматическое воздействие на организм, уменьшить риски кровопотери и сократить сроки гемостатической терапии и пребывания пациента в хирургическом стационаре.

Литература

1. Gupta S., Acharya S., Roberson C. et al. Potential of the Community Counts registry to characterize rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2019; 25(6): 1045–50. DOI: 10.1111/hae.13847.
2. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res*. 2019; 19: S0049-3848(19)30297-X. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.014.
3. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
4. Zhang B., McGee B., Yamaoka J. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutation in either LMAN1 or MCFD2. *Blood*. 2006; 107 (5): 1903–7. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3620.
5. Russo R., Esposito M., Iolascon A. Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP) II complex. *Am J Hematol*. 2013; 88(2): 135–40. DOI: 10.1002/ajh.23292.
6. Zhang B., Cunningham M., Nichols W. Bleeding due to disruption of a cargo-specific ER-to-Golgi transport complex. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 220–5. DOI: 10.1038/ng1153.
7. Zheng C., Liu H., Zhou J., et al. EF-hand domains of MCFD2 mediate interactions with both LMAN1 and coagulation factor V or VIII. *Blood*. 2010; 115(5): 1081–7. DOI: 10.1182/blood-2009-09-241877.
8. Kashoub M., Al-Amri U., Saifudeen A. Combined factor V and VIII deficiency. *Oman Med J*. 2018; 33(3): 268. DOI: 10.5001/omj.2018.51.
9. Kesireddy S. Recurrent ruptured hemorrhagic corpus luteal cyst in a known case of combined deficiency of factor V and VIII. *J Obstet Gynaecol India*. 2018; 68(3): 229–231. DOI: 10.1007/s13224-017-1028-x.
10. Ogawa Y., Yanagisawa K., Uchiyama U. Congenital factor V and factor VIII deficiency discovered in an elderly patient with abnormal bleeding after trauma. *Rinsho Ketsueki*. 2018; 59(4): 383–8. DOI: 10.11406/rinketsu.59.383.
11. Fogarty H., Doyle M., Campbell R. Management of combined factor V and factor VIII deficiency in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39(2): 271–2. DOI: 10.1080/01443615.2018.1448766.
12. Spiliopoulos D., Kadir R. Congenital factor V and VIII deficiency in women: A systematic review of literature and report of two new cases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(3): 237–41. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000407.
13. Peyvandi F., Tuddenham E., Akhtari A., et al. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol*. 1998; 100(4): 773–6.

References

1. Gupta S., Acharya S., Roberson C. et al. Potential of the Community Counts registry to characterize rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2019; 25(6): 1045–50. DOI: 10.1111/hae.13847.
2. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res*. 2019; 19: S0049-3848(19)30297-X. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.014.
3. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
4. Zhang B., McGee B., Yamaoka J. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutation in either LMAN1 or MCFD2. *Blood*. 2006; 107 (5): 1903–7. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3620.
5. Russo R., Esposito M., Iolascon A. Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP) II complex. *Am J Hematol*. 2013; 88(2): 135–40. DOI: 10.1002/ajh.23292.
6. Zhang B., Cunningham M., Nichols W. Bleeding due to disruption of a cargo-specific ER-to-Golgi transport complex. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 220–5. DOI: 10.1038/ng1153.
7. Zheng C., Liu H., Zhou J., et al. EF-hand domains of MCFD2 mediate interactions with both LMAN1 and coagulation factor V or VIII. *Blood*. 2010; 115(5): 1081–7. DOI: 10.1182/blood-2009-09-241877.
8. Kashoub M., Al-Amri U., Saifudeen A. Combined factor V and VIII deficiency. *Oman Med J*. 2018; 33(3): 268. DOI: 10.5001/omj.2018.51.
9. Kesireddy S. Recurrent ruptured hemorrhagic corpus luteal cyst in a known case of combined deficiency of factor V and VIII. *J Obstet Gynaecol India*. 2018; 68(3): 229–231. DOI: 10.1007/s13224-017-1028-x.
10. Ogawa Y., Yanagisawa K., Uchiyama U. Congenital factor V and factor VIII deficiency discovered in an elderly patient with abnormal bleeding after trauma. *Rinsho Ketsueki*. 2018; 59(4): 383–8. DOI: 10.11406/rinketsu.59.383.
11. Fogarty H., Doyle M., Campbell R. Management of combined factor V and factor VIII deficiency in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39(2): 271–2. DOI: 10.1080/01443615.2018.1448766.
12. Spiliopoulos D., Kadir R. Congenital factor V and VIII deficiency in women: A systematic review of literature and report of two new cases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(3): 237–41. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000407.
13. Peyvandi F., Tuddenham E., Akhtari A., et al. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol*. 1998; 100(4): 773–6.

14. Jain S., Acharya S.S. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 705–12. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.009.
15. Franchini M., Marano G., Pupella S. Rare congenital bleeding disorders. *Ann Transl Med.* 2018; 6(17): 331. DOI: 10.21037/atm.2018.08.34.
16. Howard C., Lipe B. Combined deficiency of factor V and factor VIII: Management during cardiothoracic surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28(3): 267–8. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000574.
17. Patel A., Liu H., Lager R., et al. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with combined deficiency of FV and FVIII due to novel compound heterozygous mutations in LMAN1. *Haemophilia.* 2013; 19(4): 607–10. DOI: 10.1111/hae.12128.
18. Brown L., Tilzer L., Plapp F. Factor V and VIII deficiency treated with therapeutic plasma exchange prior to redo mitral valve replacement. *J Clin Apher.* 2017; 32(3): 196–9. DOI: 10.1002/jca.21478.
19. Ates I., Kaplan M., Tokgoz G. Combined factor V and VIII deficiency in a young woman with abundant bleeding after tooth extraction. *Blood Res.* 2016; 51(1): 67–8. DOI: 10.5045/br.2016.51.1.67.
20. Mumford A., Ackroyd S., Alikhan R. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization Guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
21. Bux J. Antibody-mediated (immune) transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang.* 2011; 100(1): 122–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01392.x.
22. Manno M., Piccoli M., Frazzoni M., et al. Endoscopic and surgical management of Zenker's diverticulum: New approaches. In: Conigliaro R., Frazzoni M. (Eds) *Diagnosis and endoscopic management of digestive diseases.* Springer. 2017: 179–87. DOI: 10.1007/978-3-319-42358-6_11.
23. Hussain T., Maurer J., Lang S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of Zenker's diverticulum HNO. 2017; 65(2): 167–76. DOI: 10.1007/s00106-016-0302-z.
24. Huang J.N., Koerper M.A. Factor V deficiency: A concise review. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1164–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01785.x.

Информация об авторах

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

Ефимов Игорь Владимирович, хирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: igor.e1961@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-7272>

Костин Александр Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической производственной трансфузиологии и гравитационной хирургии крови, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ,
e-mail: kostin-alex@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7542-851X>

14. Jain S., Acharya S.S. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 705–12. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.009.
15. Franchini M., Marano G., Pupella S. Rare congenital bleeding disorders. *Ann Transl Med.* 2018; 6(17): 331. DOI: 10.21037/atm.2018.08.34.
16. Howard C., Lipe B. Combined deficiency of factor V and factor VIII: Management during cardiothoracic surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28(3): 267–8. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000574.
17. Patel A., Liu H., Lager R., et al. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with combined deficiency of FV and FVIII due to novel compound heterozygous mutations in LMAN1. *Haemophilia.* 2013; 19(4): 607–10. DOI: 10.1111/hae.12128.
18. Brown L., Tilzer L., Plapp F. Factor V and VIII deficiency treated with therapeutic plasma exchange prior to redo mitral valve replacement. *J Clin Apher.* 2017; 32(3): 196–9. DOI: 10.1002/jca.21478.
19. Ates I., Kaplan M., Tokgoz G. Combined factor V and VIII deficiency in a young woman with abundant bleeding after tooth extraction. *Blood Res.* 2016; 51(1): 67–8. DOI: 10.5045/br.2016.51.1.67.
20. Mumford A., Ackroyd S., Alikhan R. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization Guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
21. Bux J. Antibody-mediated (immune) transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang.* 2011; 100(1): 122–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01392.x.
22. Manno M., Piccoli M., Frazzoni M., et al. Endoscopic and surgical management of Zenker's diverticulum: New approaches. In: Conigliaro R., Frazzoni M. (Eds) *Diagnosis and endoscopic management of digestive diseases.* Springer. 2017: 179–87. DOI: 10.1007/978-3-319-42358-6_11.
23. Hussain T., Maurer J., Lang S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of Zenker's diverticulum HNO. 2017; 65(2): 167–76. DOI: 10.1007/s00106-016-0302-z.
24. Huang J.N., Koerper M.A. Factor V deficiency: A concise review. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1164–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01785.x.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Coagulopathy, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation, e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Igor V. Efimov, Surgeon, National Research Center for Hematology, e-mail: igor.e1961@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-7272>

Alexandr I. Kostin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Production Transfusiology and Gravitational Blood Surgery, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Health Department, e-mail: kostin-alex@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7542-851X>

Гасанов Али Магомедович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ,
e-mail: endogas@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-2052>

Азимова Мухайёхон Ходжиевна, кандидат медицинских наук, трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ,
e-mail: maya-azim@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-7187>

Орел Елена Борисовна, руководитель группы патологии гемостаза центральной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Лаврова Полина Сергеевна, врач клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lavrova.ps@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-331X>

Коняшина Надежда Ивановна, кандидат медицинских наук, врач экспресс-лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: konyashinan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3671-5166>

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

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

Сац Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nsats@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-9381>

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

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 14.08.2020

Принята в печать: 12.01.2021

Ali M. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Health Department,
e-mail: endogas@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-2052>

Mukhaiekhon Kh. Azimova, Cand. Sci. (Med.), Transfusiologist, Department of Clinical Production Transfusiology and Gravitational Blood Surgery, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Health Department,
e-mail: maya-azim@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-7187>

Elena B. Orel, Leader of the Hemostasis Pathology Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Polina S. Lavrova, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: lavrova.ps@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-331X>

Nadezhda I. Konyashina, Cand. Sci. (Med.), Physician, Express Laboratory, Department of Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: konyashinan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3671-5166>

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

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

Nataliya V. Sats, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: nsats@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-9381>

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

* Corresponding author

Received 14.08.2020

Accepted 12.01.2021