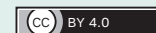


<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>



ТРОМБОЗЫ У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

Флоринский Д.Б.^{*}, Жарков П.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Основным проявлением наследственных коагулопатий являются кровотечения, однако больные данными заболеваниями не защищены от тромботических событий.

Цель: оценить частоту и характер тромботических осложнений при различных коагулопатиях.

Основные сведения. При некоторых коагулопатиях, как, например, при болезни Виллебранда, тромбозы встречаются редко, при других же, например при дисфибриногенемиях, тромбозы являются одним из ключевых проявлений. Для гемофилии А в последнее время наблюдается существенное расширение опций терапии. Применение некоторых новых препаратов уже на фазе клинических исследований было ассоциировано с тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, гемофилия, тромбоз, редкие коагулопатии, болезнь Виллебранда

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Флоринский Д. Б., Жарков П. А. Тромбозы у больных наследственными коагулопатиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69 (2):217–225. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>

THROMBOSIS IN PATIENTS WITH INHERITED COAGULATION FACTOR DISORDERS

Florinskiy D.B.* , Zharkov P.A.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The main manifestation of hereditary coagulopathies is bleeding, but patients with these diseases are not protected from thrombotic complications.

Aim: to evaluate the frequency and nature of thrombotic complications in various bleeding disorders.

Main findings. In some bleeding disorders, such as von Willebrand disease, thromboses are extremely rare, while in others, such as dysfibrinogenemias, thrombosis is one of the key manifestations. For hemophilia A, there has recently been a significant expansion of treatment options. The use of some new drugs has already been associated with thrombotic complications in the clinical trial phase.

Keywords: rare bleeding disorders, hemophilia, thrombosis, von Willebrand disease

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

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Thrombosis in patients with inherited coagulation factor disorders. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):217–225 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-217-225>

Введение

Наследственные нарушения свертывания крови являются редкой патологией, их распространенность составляет от 1 на 5000 до 1 на 2 000 000 населения или даже реже [1, 2]. Общеизвестным проявлением данной группы заболеваний являются кровотечения различной степени тяжести и интенсивности [1, 2]. Однако у этой категории больных могут возникать и тромботические осложнения, обусловленные возрастом, коморбидностью, терапией основного заболевания и дефицитом фактора свертывания [3].

Целью данного литературного обзора является оценка частоты и характера тромботических осложнений при различных коагулопатиях.

Венозные и артериальные тромбозы в общей популяции

Частота встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей в общей популяции ежегодно составляет порядка 1–1,5 случая на 1000 взрослого населения [4]. На 2021 г. в США зарегистрировано 1 220 000 случаев тромбозов, из них 857 000 случаев (70 %) составили тромбозы глубоких вен, а тромбоз эмболия легочной

артерии (ТЭЛА) составила около 370 000 (30 %) случаев. Известными факторами риска венозных тромбозов являются возраст больного, оперативные вмешательства, травмы, тяжелое течение инфекционного процесса и некоторые другие [4].

Артериальные тромботические эпизоды в общей популяции встречаются чаще, например инфаркт миокарда (ИМ) регистрируется приблизительно у 3,8 % людей в возрасте до 60 лет и 9,5 % — в возрасте старше 60 лет [5]. Частота встречаемости острого нарушения мозгового кровообращения составляет приблизительно 3,27 случая на 1000 человек в год, смертность от данного состояния — 0,96 случая на 1000 больных в год, и из них более 80 % приходится на ишемический инсульт [6]. Частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 1655 случаев на 100 000 населения в год, или около 1,72 % всего населения земного шара [7].

Венозные тромбозы при гемофилии

Гемофилия А и гемофилия В являются наиболее часто встречающимися наследственными заболеваниями

ми свертывания крови с распространенностью около 1:5000 и 1:30000 лиц мужского пола соответственно. Особенности течения данных заболеваний хорошо изучены [1]. Длительное время считали, что данные больные естественным образом «антикоагулированы» и у них не возникают тромботические события [8]. Однако с развитием терапии и увеличением продолжительности жизни больных стали регистрировать тромбозы у больных гемофилией А и гемофилией В [8]. С другой стороны, расширяются возможности лечения больных гемофилией, в особенности гемофилией А [2]. Это обусловлено, во-первых, широким применением концентратов фактора свертывания крови (F) VIII в профилактическом режиме, при этом используются концентраты не только плазматических факторов, но и рекомбинантных факторов, а также факторов с удлинненным периодом полувыведения. Во-вторых, увеличению возможностей лечения гемофилии способствовала разработка нефакторной терапии, позволяющей проводить профилактическое лечение больных гемофилией [2]. Значимым представителем этого направления является эмицизумаб — биспецифичное моноклональное антитело, которое связывает FIXa и FX, а также препарат Mim8 — биспецифичное моноклональное антитело, которое связывает FIXa и FX, в том числе у больных ингибиторной формой гемофилии [2, 9, 10].

Известно, что частота тромбозов увеличивается с возрастом, так же как и частота ИБС и ИМ. Таким образом, с увеличением возможностей лечения увеличивается и частота тромботических осложнений у больных гемофилией [11]. Есть немалое количество публикаций [12–14], описывающих возникновение тромбозов у больных гемофилией. Тем не менее оценить реальную распространенность тромботических эпизодов сложно, так как данные сообщения представлены у больных с различными сопутствующими заболеваниями [12–14]. В то же время описаны случаи спонтанных тромбозов, в том числе у молодых больных [12–14].

А. Girolami и соавт. описали 27 больных с тромбозами, из них 15 больных гемофилией А и 12 больных гемофилией В. В 10 случаях произошел тромбоз глубоких вен (ТГВ), в 8 — ТЭЛА и в 9 случаев — тромбоз другой локализации. В данной работе в основном были представлены сведения о больных гемофилией А, осложненной ингибиторами, получавших лечение антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК), а больные гемофилией В получали терапию не концентратом FIX, а концентратом факторов протромбинового комплекса [8]. В данном исследовании не представлены размеры выборки всех больных и продолжительность наблюдения, поэтому оценить реальную распространенность тромботических эпизодов не представляется возможным [8].

Отдельной проблемой является развитие тромбозов в послеоперационном периоде. Несмотря на достигнутый прогресс в терапии, большому числу больных гемофилией требуются обширные ортопедические вмешательства, в том числе протезирование суставов. В ортопедии у взрослых больных разработан стандарт антикоагулянтной терапии после оперативных вмешательств, однако для больных гемофилией он не разработан [15]. При анализе различных групп больных гемофилией, которым проводили оперативные вмешательства, получена кардинально различная частота развития тромбозов в послеоперационном периоде (табл. 1).

В популяции больных без наследственных коагулопатий развитие венозных тромбозов без применения первичной антитромботической антикоагулянтной профилактики составляет 2,8% для ТГВ и 1,5% — для ТЭЛА [15].

Артериальные тромбозы у больных гемофилией

По результатам работы S. L. Sood и соавт. [11], артериальные тромбозы у больных гемофилией происходят нередко. В исследование были включены 200 больных в возрасте от 54 до 73 лет с базовой

Таблица 1. Частота тромбозов в послеоперационном периоде у больных гемофилией

Table 1. Frequency of post-surgery thrombosis in hemophilic patients

Tyler и соавт. [15] <i>Tyler et al. [15]</i>	51 больной гемофилией <i>51 hemophilia patients</i>	4,4 % тромбозов. ТГВ (35 лет гемофилия А среднетяжелая, без ингибиторов) и ТЭЛА (32 года гемофилия А, тяжелая, без ингибиторов) <i>4.4 % thrombosis. DVT (35 years Hemophilia A moderate, no inhibitors). PE (32 years Hemophilia A severe, no inhibitors)</i>
Perez и соавт. [16] <i>Perez et al. [16]</i>	98 больных гемофилией <i>98 hemophilia patients</i>	1 % тромбозов <i>1 % thrombosis</i>
Raza и соавт. [17] <i>Raza et al. [17]</i>	42 больных гемофилией <i>42 hemophilia patients</i>	1,4 % тромбозов <i>1.4 % thrombosis</i>
Krekeler и соавт. [18] <i>Krekeler et al. [18]</i>	184 больных различными коагулопатиями <i>184 patients with different bleeding disorders</i>	Тромбозы не обнаружены <i>No thrombosis detected</i>

Примечания: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

Notes: DVT — deep vein thrombosis, PE — pulmonary embolism.

активностью FVIII или FIX менее 5 %. Событиями считали ИМ, инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ИБС. Анализ показал, что у 30 человек зарегистрированы артериальные события: у 15 человек — ИМ, у 3 — ТИА, у 1 — ишемический инсульт, у 8 человек — ИБС, при этом больные получали различные виды терапии, она и вид гемофилии не оказывали влияния на частоту развития тромбозов. Частота артериальных событий оказалась ниже, чем в популяции: 15 % против 25,8 % ($p < 0,001$), однако все равно оставалась значительной [11]. В отечественной литературе также описан случай развития ИМ у пожилого больного гемофилией А на фоне терминальной стадии хронической почечной недостаточности [19].

Тромбозы при применении новых препаратов для лечения гемофилии

Отдельного внимания заслуживает вопрос возникновения тромботических событий при проведении терапии эмицизумабом. На сегодняшний день в мире более 15 000 больных получают нефакторную терапию данным препаратом, при этом данных о наличии тромботических осложнений представлено крайне мало. На 2022 г. известно, что при проведении клинических испытаний HAVEN [20] имело место развитие тромботической микроангиопатии при превышении дозы АИКК более 100 ме/кг/сут. Зарегистрировано 88 тромботических событий, из них 57 тромботических событий не связаны с использованием АИКК, у 41 больного имелись факторы риска тромбоза. При детальном рассмотрении установлены следующие данные: средний возраст больных составил 48 лет (0,8–84 года), 4 случая были фатальными, и у каждого пятого больного с тромбозом (18,7 %) тромботическое событие являлось основанием показанием для смены терапии гемофилии А. Таким образом, частота тромбоза на данной терапии составила

0,15 событий на 100 человек в год, что гораздо ниже, чем в популяции [21].

Объяснением может служить тот факт, что либо данная терапия назначается более молодым больным, у которых и так меньше риск возникновения тромбозов, либо врачи не назначают данный препарат некоторым группам больных в связи с потенциальным риском возникновения тромбозов. С другой стороны, нельзя исключить, что не все лечащие врачи сообщают о данных событиях или не осведомлены о том, как это сделать. Таким образом, истинная распространенность тромботических осложнений в данной группе больных остается не до конца изученной. В то же время средний возраст 48 лет не является пожилым, а разброс тромботических событий, представленный в отчете [21], также включает больных детского возраста, в том числе младше года, что, в свою очередь, ставит вопрос о безопасности данной терапии. Представленные общие данные без распределения по возрастам, характеру тромбоза, предполагаемой причине требуют более детального анализа с целью установления этиопатогенеза тромботических событий.

На стадии клинических испытаний находится препарат фитузиран, ребалансирующий механизм действия которого заключается в снижении активности антитромбина (АТIII) и, таким образом, повышении генерации тромбина. Однако на стадии клинических испытаний было выявлено 5 случаев тромбоза, которые потребовали коррекции дозы препарата с целью поддержания активности АТIII в пределах 15–35 % (табл. 2).

Схожая ситуация сложилась и с препаратом концизумаб — антителу к ингибитору пути тканевого фактора. На стадии клинических испытаний зарегистрировано 3 случая тромбоза (у больного гемофилией А развился ИМ, ренальный тромбоз у больного с ингибиторной гемофилией В и ТГВ и ТЭЛА у больного гемофилией А), потребовавших изменения дозы

Таблица 2. Случаи тромбоза на фоне терапии фитузираном [22]
Table 2. Cases of thrombosis under fitusiran treatment [22]

Возраст больного, годы Age of patients, years	Диагноз Diagnosis	Тромбоз Thrombosis	Активность АТIII ATIII activity
30–40	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Артериальный Arterial	<10%
>60	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Инсульт Stroke	<10%
20–30	Гемофилия А ингибиторная Hemophilia A with inhibitors	Артериальный Arterial	<10%
20–30	Гемофилия В ингибиторная Hemophilia B without inhibitors	Тромбоз предсердия Atrial thrombosis	10–20%
20–30	Гемофилия А неингибиторная Hemophilia A without inhibitors	Тромбоз синусов головного мозга Sinus thrombosis	10–20%

Примечание: АТ — антитромбин.
Note: AT — antithrombin.

препарата [23]. Клинические испытания препарата бифовацимаб (антитело к ингибитору пути тканевого фактора) вообще были прекращены в связи с развитием 3 эпизодов нефатального тромбоза при проведении 2-й стадии испытаний [24].

В отношении препарата эптаког альфа активированный, который применяют уже длительное время у больных с ингибиторной формой гемофилии А, в инструкции к препарату указано, что только 0,2% эпизодов кровоточивости, потребовавших введения данного препарата, осложнились тромбозами. М. Shima [25] установил, что за период с 1996 по 2013 г. после введения более 4 миллионов стандартных доз эптакога альфа активированного описано только 138 случаев тромботических осложнений, однако детально оценить, насколько велика частота тромботических событий, невозможно, поскольку число больных в его работе не указано. Спекулируя, можно предположить, что на лечение одного эпизода гемартроза у больного с ингибиторной формой гемофилии может потребоваться не менее 3–5 введений эптакога альфа активированного, а частота гемартрозов у больных с ингибиторной формой гемофилии А в эпоху до широкого внедрения терапии эмицизумабом, как правило, составляла не менее 4 в год. Продолжая математические действия, можно понять, что больному с ингибиторной формой гемофилии А требуется не менее 20 введений эптакога альфа активированного в год. К сожалению, авторами не было представлено информации, позволяющей оценить, как часто и, главное, у каких больных встречались тромботические осложнения.

Отдельно стоит упомянуть о регистре по наблюдению за безопасностью терапии гемофилии, который собирает данные в Европе по безопасности терапии гемофилии. На момент написания статьи в данном регистре была представлена информация о 384 случаях тромбозов, что составляет 8% из 4804 нежелательных явлений в регистре [26]. Однако данных о способах сбора данных и характеристики больных в источнике не указано. Нет данных о распространенности тромбоза у молодых больных и у детей, включались ли в регистр венозные и артериальные тромбозы.

Тромбозы при болезни Виллебранда

В отличие от гемофилии, в настоящее время нет глобальных прорывов в лечении болезни Виллебранда, и терапия данного заболевания сводится к использованию концентратов фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF), в основном, в режиме «по требованию» и в некоторых случаях, — в профилактическом режиме [27]. Венозные тромботические осложнения при этом заболевании встречаются крайне редко и в основном связаны с использованием концентрата vWF [28]. По результатам анализа историй болезни 486 больных болезнью Виллебранда, наблюдавшихся в гемофильном центре Падуа с 1972 по 2010 г., не было

выявлено ни одного случая тромбоза. При этом при ретроспективном анализе данных литературы на 2015 г. было описано около 33 случаев венозных тромбозов, и почти все они (28 случаев) были связаны с использованием концентрата vWF. Артериальные тромботические события у больных болезнью Виллебранда также являются крайне редким осложнением, описано около 7 человек с артериальными тромбозами [28].

Сходная картина наблюдается и в другой обзорной работе. По данным V. Y. Sanders и соавт. [29], больные болезнью Виллебранда имеют более низкую частоту артериальных тромбозов по сравнению с общей популяцией, что, по-видимому, связано с самой структурой vWF. Высокие же концентрации vWF являются известным значимым фактором риска возникновения артериальных тромбозов (табл. 3).

По данным работы, проведенной в ГНЦ РАМН в 2005 г., за 10 лет наблюдения было проанализировано 45 госпитализаций в отделении интенсивной терапии больных болезнью Виллебранда, и у 2 (4,4%) больных отмечено развитие ТЭЛА [30]. Один случай развился на фоне терапии тяжелого желудочно-кишечного кровотечения у молодой больной 24 лет, второй случай наблюдался у больной в возрасте 53 лет после автомобильной катастрофы с переломом грудных позвонков и ребер, потребовавшим крупного оперативного вмешательства в связи с развитием гематомы спинномозгового канала. Надо подчеркнуть, что в данной работе не учитывались амбулаторные больные, а также то, что на тот момент концентрат vWF был еще не доступен в нашей стране, и терапия проводилась свежемороженой плазмой, криопреципитатом и концентратом FVIII [30].

Тромбозы при редких коагулопатиях

Одной из особенностей редких коагулопатий является их крайне низкая распространенность, она составляет 3–5% от общего числа коагулопатий [2]. Клиническая картина характеризуется кровоточивостью различной степени выраженности: от полностью бессимптомного течения до тяжелых, жизнеугрожающих кровотечений [2]. При этом для некоторых дефицитов характерны также и тромботические осложнения. В основном они описаны у больных с дефицитом фибриногена, FXI, FVII, дисфибриногемиях. В литературе не встретилось данных о наличии тромбозов у больных с дефицитом FII и FX [31].

При дефиците FVII — наиболее частой из редких коагулопатий, 3–4% больных имеют тромботические осложнения. При этом, как правило, тромбозы возникают у больных с минимально выраженными проявлениями геморрагического синдрома с базовой активностью FVII менее 30%. Описаны как артериальные, так и венозные тромбозы. Более половины тромбозов не являлись спонтанными, а были связаны с применением концентратов факторов свертывания: эптакога

Таблица 3. Артериальные тромбозы у больных болезнью Виллебранда [29]
Table 3. Arterial thrombosis in patients with von Willebrand disease [29]

635 больных, 29 эпизодов у 21 человека (3,3 %) 635 patients, 29 episodes by 21 patients (3.3 %)	Сравнение с популяционными данными Comparison with population data
ИБС СКС 0,6 CAD SDR 0.6	На 40 % ниже популяции 40 % lower than in population
Ишемический инсульт СКС 0,33 Ischemic stroke SDR 0.33	На 60 % ниже популяции 60 % lower than in population
Инфаркт миокарда СКС 0,4 Myocardial infarction SDR 0.4	На 67 % ниже популяции 67 % lower than in population

Примечания: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ИБС — ишемическая болезнь сердца.
Notes: CAD — coronary artery disease, SDR — standardized death rate.

альфа активированного или концентрата факторов протромбинового комплекса [32, 33].

У больных с дефицитом FXI также описаны редкие случаи тромбоза, однако в основной своей массе больные скорее естественным образом «защищены» от тромботических осложнений [34]. Экспериментальные исследования на животных показали, что глубокий дефицит FXI защищает от артериального тромбоза [35]. В исследовании, проведенном в Израиле [36], сравнили больных с тяжелым дефицитом FXI (менее 15 %) и здоровую популяцию. Было установлено, что у больных с дефицитом FXI частота инсульта в 8 раз ниже, чем в общей популяции, однако для ИМ частота составила 17 %, что сопоставимо с общепопуляционным результатом. Таким образом был сделан вывод, что дефицит FXI может проявлять протективный эффект в отношении развития артериальных событий [36].

Тромбозы при афибриногенемии

Афибриногенемия является крайней редкой коагулопатией, при которой в плазме определяется следовое количество фибриногена. Для нее характерны выраженные проявления кровоточивости, потенциально летальные [37]. Парадоксальным образом примерно у 20 % больных развиваются как артериальные, так и венозные тромботические осложнения при отсутствии известных предрасполагающих к тромбозу факторов [38]. Одним из объяснений данного феномена является тот факт, что, несмотря на отсутствие фибриногена, тромбин у данных больных генерируется, однако процесс его разрушения замедлен и, соответственно, тромбин циркулирует в крови, вызывая активацию тромбоцитов и формирование тромба [39]. В любом случае высокая частота тромботических осложнений (каждый пятый больной, в том числе и в молодом возрасте) остается очевидным фактом на сегодняшний день [39].

Тромбозы при дисфибриногенемии

Одним из известных нарушений функции фибриногена является дисфибриногенемия — состояние, при котором концентрация фибриногена может быть сниженной или нормальной, но при этом активность фибриногена снижена. По литературным данным, большая часть больных не имеют симптомов кро-

воточивости или тромбоза [39], 25 % имеют в той или иной степени выраженный геморрагический синдром и около 20 % имеют тромботические осложнения [40]. Это достаточно высокий показатель при условии, что истинная распространенность дисфибриногенемии неизвестна в связи с тем, что исследование антигена фибриногена не является стандартизованным и выполняется в крайне ограниченном количестве лабораторий [41]. Доказано, что для аномальных фибриногенов Caracas V, Vlissingen, Melun, Naples, Dusart характерны венозные тромботические осложнения, но встречаются и артериальные тромбозы, что, по всей видимости, связано с конкретным строением данных фибриногенов [42]. Существуют несколько теорий, объясняющих склонность к тромбообразованию у больных с дисфибриногенемией: 1) высокий уровень циркулирующего тромбина в результате нарушения связывания фибриногена; 2) нарушенное строение и стабильность фибринового сгустка; 3) сниженный фибринолиз в результате нарушенного связывания плазминогена с аномальным фибриногеном. Риск тромбоза в данной группе больных остается крайне высоким и составляет около 13,9 на 1000 больных в год, кумулятивная вероятность тромбоза составляет 30,1 % (95 % доверительный интервал 20,1–43,5) к возрасту 50 лет. Пол не оказывает статистического значимого влияния на развитие тромбоза у больных с дисфибриногенемией [43–45].

Заключение

Таким образом, несмотря на то что основным проявлением различных коагулопатий был и остается геморрагический синдром, ни одна группа больных не защищена от артериальных или венозных тромботических событий. Для отдельных групп заболеваний, таких как болезнь Виллебранда, некоторые виды редких коагулопатий, частота данных осложнений крайне низка и, учитывая отсутствие новых опций терапии, не является актуальной проблемой. Однако для больных гемофилией, в частности гемофилией А, за счет улучшения качества медицинской помощи отмечается повышение продолжительности жизни и, соответственно, рост тромботических осложнений, характерный для популяции в целом. В то же время наличие тромбоза у молодых больных,

в особенности до 40 лет, вызывает большие вопросы к безопасности проводимой терапии. Увеличение продолжительности жизни больных с коагулопатиями, применение новых методов терапии, в том числе ребалансирующих методов лечения, требует повышенного внимания к оценке риска тромботических событий у данных больных. Кроме того, ряд коагулопатий

(дисфибриногенемия/афибриногенемия) ввиду особенностей патогенеза обладает повышенным риском тромбозов. Данная проблема требует дальнейшего глубокого изучения и анализа, и любые тромботические события должны сообщаться как больным, так и лечащими врачами для выработки универсальных подходов к их профилактике и терапии.

Литература

1. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006; 3: 18–74.
2. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7(3): 54–63. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
3. Larsen J.B., Nielsen K.B.J., Poulsen L.H., et al. Arterial and Venous Thrombosis in Haemophilia Patients: Experiences from a Danish Haemophilia Centre. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 91–5. DOI: 10.1159/000477928.
4. Lutsey P.L., Zakai N.A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(4): 248–62. DOI: 10.1038/s41569-022-00787-6.
5. Salari N., Morddarvanjoghi F., Abdolmaleki A., et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 206–15. DOI: 10.1186/s12872-023-03231-w.
6. <https://npcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>
7. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020; 12(7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349.
8. Girolami A., Scandellari R., Zanon E., et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21: 279–84. DOI: 10.1007/s11239-006-6556-7.
9. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Mim8>
10. Tagliaferri A., Rivolta G.F., Iorio A., et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia.* 2010; 16: 437–46. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x.
11. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2: 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
12. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res.* 2012; 130: 30–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.274.
13. Kashyap R., Sharma L.M., Gupta S., et al. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2006; 12: 87–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x.
14. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю. и др. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив.* 2017; 89(7): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh201789776-84.
15. Buckner T.W., Leavitt A.D., Ragni M., et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 42–9. DOI: 10.1160/TH15-10-0802.
16. Perez Botero J., Spoon D.B., Patnaik M.S., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res.* 2015; 135(1): 109–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.010.
17. Raza S., Kale G., Kim D., et al. Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-

References

1. Vorobiev A.I., Plush O.P., Barkagan Z.S., et al. Protocol of hemophilia patient treatment. *Problemy standartizatsii v Zdravoochranenii.* 2006; 3: 18–74. (In Russian).
2. Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. *Rossiyskiy zurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2020; 7(3): 54–63. (In Russian). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
3. Larsen J.B., Nielsen K.B.J., Poulsen L.H., et al. Arterial and Venous Thrombosis in Haemophilia Patients: Experiences from a Danish Haemophilia Centre. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 91–5. DOI: 10.1159/000477928.
4. Lutsey P.L., Zakai N.A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(4): 248–62. DOI: 10.1038/s41569-022-00787-6.
5. Salari N., Morddarvanjoghi F., Abdolmaleki A., et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 206–15. DOI: 10.1186/s12872-023-03231-w.
6. <https://npcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>
7. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020; 12(7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349.
8. Girolami A., Scandellari R., Zanon E., et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21: 279–84. DOI: 10.1007/s11239-006-6556-7.
9. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Mim8>
10. Tagliaferri A., Rivolta G.F., Iorio A., et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia.* 2010; 16: 437–46. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x.
11. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2: 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
12. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res.* 2012; 130: 30–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.274.
13. Kashyap R., Sharma L.M., Gupta S., et al. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2006; 12: 87–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x.
14. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavrish A.Yu., et al. Thrombotic events in patients with hemophilia. *Terapevticheskiy archiv.* 2017; 89(7): 76–84. (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789776-84.
15. Buckner T.W., Leavitt A.D., Ragni M., et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 42–9. DOI: 10.1160/TH15-10-0802.
16. Perez Botero J., Spoon D.B., Patnaik M.S., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res.* 2015; 135(1): 109–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.010.
17. Raza S., Kale G., Kim D., et al. Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-

Risk Orthopedic Surgeries. Clin Appl Thromb Hemost. 2016; 22(2): 161–5. DOI: 10.1177/1076029614543139.

18. Krekeler S., Alesci S., Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. Hamostaseologie. 2012; 32 (Suppl 1): S45–7.

19. Шагдурова Б.В., Кудрявцева Л.М., Тенцова И.А. и др. Острый инфаркт миокарда у больного с тяжелой формой гемофилии А и терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2003; 5(4): 405–9.

20. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. Blood. 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.

21. Koparkar S., Barlera S., Nissen F., et al. Evaluation of the safety of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A: an updated summary of thrombotic events and thrombotic microangiopathies, European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Annual Meeting (7–10 February 2023) Manchester, UK. 2023.

22. Young G., Lenting P.J., Croteau S.E., Nolan B., et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7(4): 100179. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100179.

23. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J., et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv. 2022; 6(11): 3422–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006403.

24. Mahlangu J.N. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. Front Med. 2021; 5(8): 670526. DOI: 10.3389/fmed.2021.670526.

25. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven®, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. Ann Hematol. 2023; 30: 33–45. DOI: 10.1007/s00277-023-05287-2.

26. <https://web.euhass.org/>

27. Weyand A.C., Flood V.H. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2021; 35(6): 1085–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.004.

28. Girolami A., Tasinato V., Sambado L., et al. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(1): 54–8. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000179.

29. Sanders Y.V., Eikenboom J., de Wee E.M., et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2013; 11(5): 845–54. DOI: 10.1111/jth.12194.

30. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С., и др. Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. Терапевтический архив. 2005; 12: 33–9.

31. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.

32. Marty S., Barro C., Chatelain B., et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. Haemophilia. 2008; 14(3): 564–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01647.x.

33. Mariani G., Napolitano M., Dolce A., et al. Adverse events in treatment of inherited factor VII deficiency: final analysis of the STER. ASH Annual Meeting Abstracts 2012; 120.

34. Girolami A., Ruzzon E., Tezza F., et al. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. Haemophilia. 2006; 12(4): 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01299.x.

35. Salomon O., Steinberg D.M., Koren-Morag N., et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. Blood. 2008; 111(8): 4113–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-120139.

Risk Orthopedic Surgeries. Clin Appl Thromb Hemost. 2016; 22(2): 161–5. DOI: 10.1177/1076029614543139.

18. Krekeler S., Alesci S., Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. Hamostaseologie. 2012; 32 (Suppl 1): S45–7.

19. Шагдурова Б.В., Кудрявцева Л.М., Тенцова И.А., et al. Acute myocardial infarction in a patient with severe hemophilia A and terminal stage of chronic renal failure. Nephrologiya i Dialys. 2003; 5(4): 405–9. (In Russian).

20. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. Blood. 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.

21. Koparkar S., Barlera S., Nissen F., et al. Evaluation of the safety of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A: an updated summary of thrombotic events and thrombotic microangiopathies, European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Annual Meeting (7–10 February 2023). Manchester, UK. 2023.

22. Young G., Lenting P.J., Croteau S.E., Nolan B., et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7(4): 100179. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100179.

23. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J., et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv. 2022; 6(11): 3422–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006403.

24. Mahlangu J.N. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. Front Med. 2021; 5(8): 670526. DOI: 10.3389/fmed.2021.670526.

25. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven® in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. Ann Hematol. 2023; 30: 33–45. DOI: 10.1007/s00277-023-05287-2.

26. <https://web.euhass.org/>

27. Weyand A.C., Flood V.H. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2021; 35(6): 1085–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.004.

28. Girolami A., Tasinato V., Sambado L., et al. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(1): 54–8. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000179.

29. Sanders Y.V., Eikenboom J., de Wee E.M., et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2013; 11(5): 845–54. DOI: 10.1111/jth.12194.

30. Galstyan G.M., Vasiliev S.A., Galuzyak V.S., et al. Thromboembolism of the pulmonary artery in Willebrand's disease. Terapevicheskiy archiv. 2005; 12: 33–9. (In Russian).

31. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.

32. Marty S., Barro C., Chatelain B., et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. Haemophilia. 2008; 14(3): 564–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01647.x.

33. Mariani G., Napolitano M., Dolce A., et al. Adverse events in treatment of inherited factor VII deficiency: final analysis of the STER. ASH Annual Meeting Abstracts 2012; 120.

34. Girolami A., Ruzzon E., Tezza F., et al. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. Haemophilia. 2006; 12(4): 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01299.x.

35. Salomon O., Steinberg D.M., Koren-Morag N., et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. Blood. 2008; 111(8): 4113–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-120139.

36. Salomon O., Steinberg D.M., Zucker M., et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 269–73. DOI: 10.1160/TH10-05-0307.
37. Lak M., Keihani M., Elahi F., Peyvandi F., et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol.* 1999; 107(1): 204–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01681.x.
38. Simsek I., de Mazancourt P., Horellou M.H., et al. Afibrinogenemia resulting from homozygous nonsense mutation in A alpha chain gene associated with multiple thrombotic episodes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(3): 247–53. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f564fd.
39. de Moerloose P., Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(4): 356–66. DOI: 10.1055/s-0029-1225758.
40. Haverkate F., Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995; 73(1): 151–61.
41. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(11): 1387–90.
42. Shen Y.M., Trang V., Sarode R., et al. Fibrinogen Dusart presenting as recurrent thromboses in the hepatic portal system. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(4): 392–4. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000045.
43. Casini A., Neerman-Arbez M., Ariëns R.A., et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 909–19. DOI: 10.1111/jth.12916.
44. Sugo T., Endo H., Matsuda M., et al. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(8): 1738–46. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02043.x.
45. Casini A., Blondon M., Lebreton A., et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015; 125(3): 553–61. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582866.

Информация об авторах

Флоринский Дмитрий Борисович*, кандидат медицинских наук, гематолог консультативного отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mitia94@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.02.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Information about the authors

Dmitriy B. Florinskiy*, Cand. Sci. (Med.), hematologist of Outpatient Consultative Unit, Daily hospital department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: mitia94@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

Pavel A. Zharkov, Dr. Sci. (Med.), hematologist of Outpatient Consultative Unit, Head of Laboratory of Hemostasis Pathology, Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

* Corresponding author

Received: 06 Feb 2024

Accepted: 01 Jun 2024