

# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СОЧЕТАННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII: НАБЛЮДЕНИЯ В РОССИИ

Яковлева Е.В.\*<sup>1</sup>, Зозуля Н.И., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Сац Н.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Мамлеева С.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII (НСД FV и FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с распространенностью 1:1 000 000 в общей популяции, но заболевание встречается чаще в регионах, где допустимы родственные браки. Данные об этой наследственной коагулопатии в Российской Федерации ограничены.

**Цель:** изучить клинико-лабораторную характеристику и течение заболевания у больных НСД FV и FVIII в российской популяции.

**Материалы и методы.** Ретроспективно-проспективное исследование, включающее 6 больных НСД FV и FVIII.

**Результаты.** Средний возраст больных составил 50 лет (32–72 года), средний возраст установления диагноза — 40 лет. Баллы оценки кровоточивости по шкале ISTH-BAT варьировали в пределах 17–29 со средним значением 23,5. Среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени составило 85 сек, протромбина по Квику — 35 %, активности FV и FVIII — 5,7 % и 9,0 % соответственно. Течение заболевания характеризовалось кожно-слизистым геморрагическим синдромом, постоперационными, акушерско-гинекологическими, жизнеугрожающими кровотечениями.

**Заключение.** Клинико-лабораторная характеристика больных расширяет представление о НСД FV и FVIII и позволяет ускорить верификацию диагноза.

**Ключевые слова:** наследственные коагулопатии, наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII, геморрагический синдром, кровотечение

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Яковлева Е.В., Зозуля Н.И., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Сац Н.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Мамлеева С.Ю. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII: наблюдения в России. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):344–355. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355>

# HEREDITARY COMBINED DEFICIENCY OF FACTORS V AND VIII: OBSERVATIONS IN THE RUSSIAN POPULATION

Yakovleva E.V.\* , Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Sats N.V., Orel E.B., Surenkov A.A., Mamleeva S.Yu.

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

## ABSTRACT

**Introduction.** Combined deficiency of factors V and VIII is a rare hereditary bleeding disorder with a prevalence of 1:1,000,000 in the general population, but the disease is more common in regions where consanguineous marriages are acceptable. Data on this hereditary coagulopathy in the Russian Federation are limited.

**Aim:** to analyze clinical and laboratory characteristics of the course of the disease in patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII in the Russian population.

**Materials and methods.** The retrospective and prospective study involved 6 patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII in the Russian population.

**Results.** The average age of patients was 50 years (32–72 years). The average age at the time of diagnosis was 40 years. Bleeding scores on the ISTH-BAT scale ranged from 17–29, with an average value of 23.5. The average value of activated partial thromboplastin time was 85 seconds, the prothrombin by Quick was 35 %, and the activity of FV and FVIII was 5.7 % and 9.0 %, respectively. The course of the disease was characterized more or less by cutaneous-mucous hemorrhagic syndrome, postoperative, obstetric-gynecological, and life-threatening bleeding.

**Conclusion.** Clinical and laboratory characteristics of patients expand the understanding of hereditary combined deficiency of factors V and VIII and make it possible to accelerate diagnosis verification.

**Keywords:** congenital bleeding disorders, hereditary combined deficiency of factors V and VIII, hemorrhagic syndrome, bleeding

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

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Yakovleva E.V., Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Sats N.V., Orel E.B., Surenkov A.A., Mamleeva S.Yu. Hereditary combined deficiency of factors V and VIII: observations in the Russian population. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):344–355 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355>

## Введение

Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови (F) V и VIII (НСД FV и FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с распространенностью 1:1 000 000 в общей популяции, но заболевание встречается чаще в регионах, где допустимы родственные браки [1, 2]. Особенностью этиопатогенеза НСД FV и FVIII является не случайная комбинация мутаций в генах *FV* и *FVIII*, а наличие мутаций в генах *LMAN1* или *MCFD2*, что приводит к синтезу дефектных белков, осуществляющих внутриклеточный транспорт FV и FVIII [3, 4], вследствие чего нарушается экскреция этих факторов свертывания в циркулирующую кровь. В литературе представле-

ны описания групп больных в индийской, иранской, еврейской популяциях [5–10]. Данные об этой наследственной коагулопатии в Российской Федерации ограничены. В свою очередь, ограниченность информации, редкость заболевания, отсутствие настороженности специалистов приводят к запоздалой диагностике.

**Цель** данного исследования — изучить клинико-лабораторную характеристику и течение заболевания у больных НСД FV и FVIII в российской популяции.

## Материалы и методы

Группу исследования составили 6 больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б5, Б6), находящихся под наблюдением

в клинико-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Проанализированы медицинская документация до обращения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и данные за период наблюдения (максимальный срок наблюдения составляет 12 лет). Собраны анамнестические данные об интенсивности, локализации, частоте геморрагических проявлений, об оперативных вмешательствах, сопутствующих заболеваниях; учтен акушерско-гинекологический, аллергологический, трансфузионный, эпидемиологический анамнез.

Объективным методом оценки геморрагических проявлений является использование шкал кровоточивости. В данной группе больных оценку кровоточивости проводили по шкале ISTH-BAT, включающей 14 категорий, оцениваемых от 0 до 4 баллов [11]. Итоговый балл у мужчин более 4, у женщин — более 6 является показанием для проведения обследования с целью исключения коагулопатий. Возможное максимальное значение по данной шкале составляет 56 баллов.

Анализ лабораторных данных включал параметры коагулограммы, выполненной клоттинговыми (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, активность FV, активность FVIII) и хромогенными (антитромбин III (АТ III), протеин С, протеин S) методами, общего анализа крови, исследования на вирусные инфекции (HBsAg, Anti-HCV, HIV Ag/Ab), маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС), генетические маркеры тромбофилии. ДНК-диагностика нарушений в генах *LMAN 1* и *MCFD2* проведена секвенированием по методу Сэнгера.

## Результаты

Средний возраст больных составил 50 лет (32–72 года), на момент установления диагноза средний возраст больных составил 40 лет (21–60 лет). Все больные — женщины, из которых две пары сиблингов (Б1, Б2 и Б3, Б4) и 2 неродственные больные (Б5, Б6). По национальной принадлежности 3 больные — этнические чуваша (Б1, Б2, Б6), 2 — татарки (Б3, Б4) и 1 — русская (Б5). Родственный брак родителей подтвердили трое больных (Б3, Б4, Б5).

Диагноз НСД FV и FVIII установлен у 5 больных и подтвержден у 1 больной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

### Характеристика геморрагического синдрома

У всех больных геморрагические проявления дебютировали в детском возрасте. Наиболее характерными проявлениями являлись спонтанный и провокационный кожно-слизистый геморрагический синдром. Носовые кровотечения отмечены у всех больных.

Трое (Б1, Б3, Б4) из 6 больных сообщили, что в детском и молодом возрасте носовые кровотечения беспокоили гораздо чаще, чем в настоящее время. Одна больная (Б5) на протяжении жизни отмечает умеренные носовые кровотечения 1 раз в 3 месяца. Другая больная (Б2) сообщила об эпизодическом спонтанном последовательном двухкратном интенсивном носовом кровотечении в возрасте 24 лет, потребовавшем госпитализации, проведения трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитной массы, введения концентрата FVIII. Повторное кровотечение было обусловлено образованием раневой поверхности после тампонады носа. Иные эпизоды носового кровотечения на протяжении жизни отрицает. Десневая кровоточивость отмечена у 5 (83%) больных (Б1, Б3, Б4, Б5, Б6). У 3 из 5 больных (Б1, Б3, Б5) кровоточивость провоцируется чисткой зубов, у 2 больных (Б4, Б6) носит и спонтанный, и провокационный характер на протяжении всей жизни. У одной больной (Б6) интенсивное десневое кровотечение развилось на 10-й день после установки зубных имплантов, что потребовало трансфузии СЗП и введения концентрата FVIII. Экхимозы беспокоят всех больных на протяжении жизни, однако 2 больные (Б2, Б3) жалуются на то, что в настоящее время экхимозы возникают значительно чаще. В то же время больная Б5 сообщила, что в настоящее время экхимозы беспокоят меньше, чем в детском возрасте. Длительную кровоточивость после порезов и длительное заживление ран отметили 4 (67%) больных (Б1, Б4, Б5, Б6). Имеются различия в проявлении кожно-слизистого геморрагического синдрома у родных сестер Б1 и Б2. Одна из них (Б1) жалуется на носовые кровотечения, десневую кровоточивость, экхимозы, длительную кровоточивость после порезов и плохое заживление ран, тогда как у другой сестры (Б2) среди перечисленных жалоб десневая кровоточивость, длительная кровоточивость после порезов и плохое заживление ран отсутствуют.

Кровоточивость после экстракции зубов отмечена у всех 5 больных, которым выполняли экстракции. Одной больной (Б2) удаления зубов не проводили. Более того, кровоточивость при физиологической смене зубов в детском возрасте отмечена у 4 (67%) (Б2, Б3, Б4, Б5) больных.

Хирургические вмешательства проводились 6 больным, осложнения в виде кровотечения развились у 5 из них. У одной больной (Б3) оперативное вмешательство проводили на фоне профилактической заместительной терапии СЗП и концентратом FVIII после установления диагноза; осложнений не было. Гемартроз возник у одной (Б1) больной (17%) однократно и имел травматический генез. Желудочно-кишечное кровотечение было у 2 (33%) (Б1, Б3) больных. У одной из них (Б3) желудочно-кишечное кровотечение развилось в возрасте 21 года, источник кровотечения не был выявлен, была длительно госпитализирована, отмечалось сни-

жение концентрации гемоглобина до 42 г/л. Проводили трансфузии СЗП, эритроцитной массы. У второй больной (Б2) желудочно-кишечное кровотечение возникло в возрасте 22 лет, источником кровотечения явился полип желудка, на который были наложены скобы.

Кровоизлияние в левую теменную долю головного мозга состоялось у одной больной (Б4) в возрасте 72 лет. О кефалогематомах, кровотечении из пуповинного остатка не сообщалось. Клинические проявления НСД FV и FVIII в данной группе больных обобщены в таблице 1.

### Акушерско-гинекологический анамнез

Акушерско-гинекологический анамнез осложнен у всех женщин. Нарушения менструального цикла в виде меноррагий описывают 5 (83%) больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б5). Апоплексия яичников случилась также у 5 (83%) больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б6), причем у 3 (Б2, Б4, Б6) — двукратно. Проведенные гинекологи-

ческие вмешательства в объеме овариоэктомии привели к ранней хирургической менопаузе у 3 женщин (Б3, Б4, Б6). Беременность состоялась у 3 (Б4, Б5, Б6) женщин. Из 4 беременностей 2 завершились выкидышами (Б4, Б6), в одном случае развилось кровотечение. Медицинский аборт был выполнен одной больной (Б5), после чего отмечено кровотечение. Родила одна больная (Б4), роды осложнились рецидивирующими маточными кровотечениями, развитием обширной гематомы промежности. Больная пребывала в критическом состоянии, длительность госпитализации составила 6 месяцев. Акушерско-гинекологический анамнез больных НСД FV и FVIII представлен на рисунке 1.

### Оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT

При оценке кровоточивости по шкале ISTH-BAT установлен разброс баллов от 17 до 29 со средним значением 23,5. На рисунке 2 представлены значения всех больных.

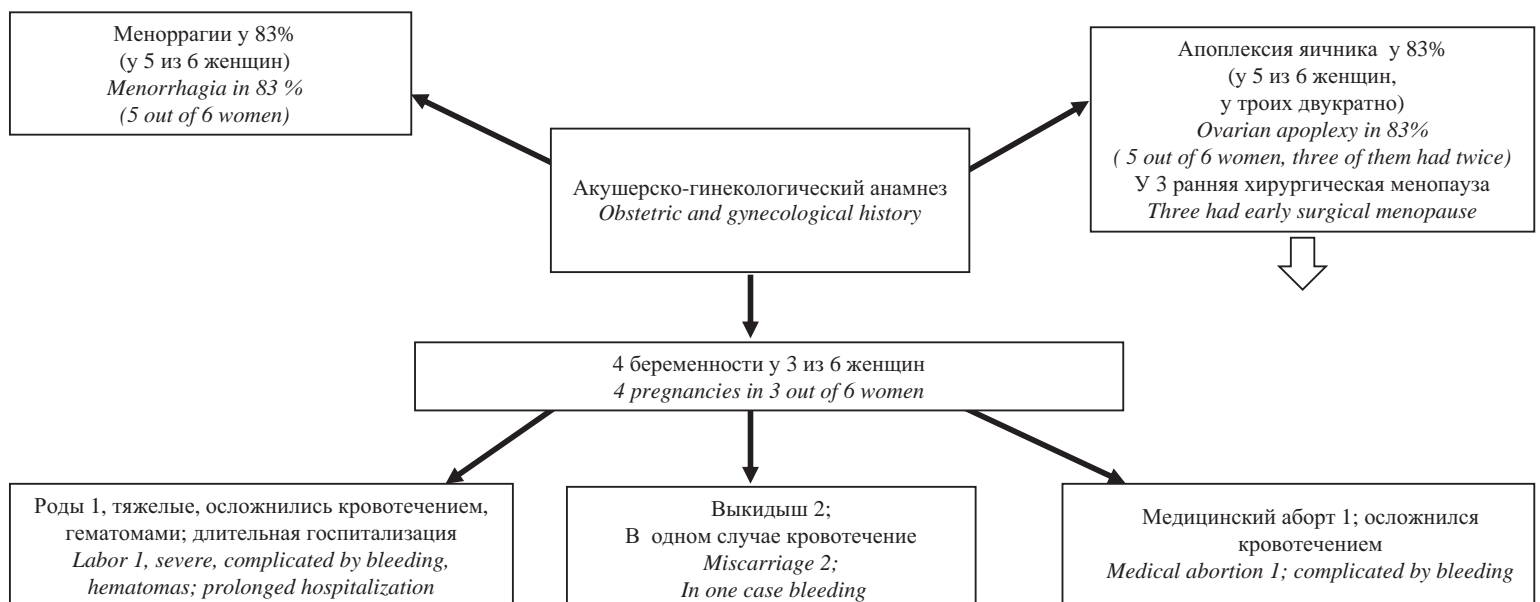


Рисунок 1. Акушерско-гинекологический анамнез больных НСД FV и FVIII

Figure 1. Obstetric and gynecological history of patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII

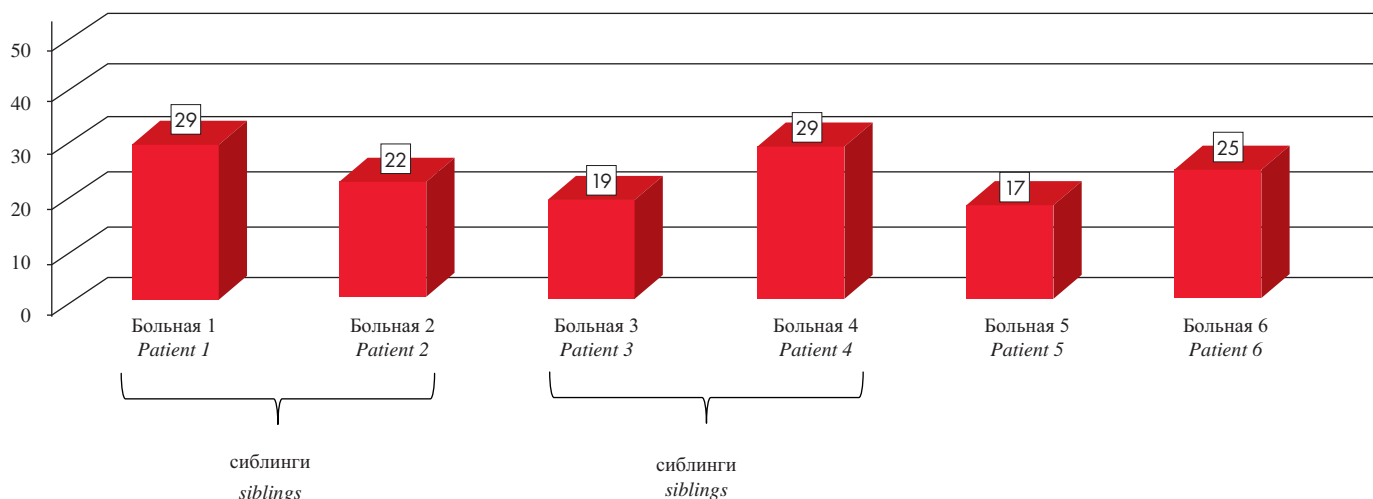


Рисунок 2. Оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT у больных НСД FV и FVIII

Figure 2. Assessment of bleeding on ISTH-BAT scale in patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII

**Таблица 1.** Клинические проявления НСДФV и FVIII  
**Table 1.** Clinical manifestations of hereditary combined deficiency of factors V and VIII

Геморрагические проявления <i>Hemorrhagic manifestations</i>	Больные, возраст, годы / Patients, age, years						%
	Б1, 32 <i>P1, 32</i>	Б2, 34 <i>P2, 34</i>	Б3, 69 л. <i>P3, 69</i>	Б4, 72 <i>P4, 72</i>	Б5, 29 л. <i>P5, 59 y.o.</i>	Б6, 62 <i>P6, 62 y.o.</i>	
<b>Спонтанный геморрагический синдром</b> <i>Spontaneous hemorrhagic syndrome</i>	+	+	+	+	+	+	100
<b>Носовые кровотечения</b> <i>Epistaxis</i>	+	+	+	+	+	+	100
<b>Десневая кровоточивость</b> <i>Gingival bleeding</i>	+	-	+	+	+	+	83
<b>Экхимозы, гематомы</b> <i>Echymoses, hematomas</i>	+	+	+	+	+	+	100
<b>Длительная кровоточивость после порезов</b> <i>Prolonged bleeding after cuts</i>	+	-	-	+	+	+	67
<b>Длительное заживление ран</b> <i>Prolonged wound healing</i>	+	-	+	+	-	+	67

Геморрагические проявления <i>Hemorrhagic manifestations</i>	Больные, возраст, годы / Patients, age, years						%
	Б1, 32 <i>P1, 32</i>	Б2, 34 <i>P2, 34</i>	Б3, 69 л. <i>P3, 69</i>	Б4, 72 <i>P4, 72</i>	Б5, 29 л. <i>P5, 59 y.o.</i>	Б6, 62 <i>P6, 62 y.o.</i>	
<b>Кровоточивость при физиологической смене зубов</b> <i>Bleeding during physiological teething</i>	-	+	+	+	+	-	67
<b>Кровотечения после экстракции зубов</b> <i>Bleeding after tooth extraction</i>	+	экстракций не было <i>no extractions</i>	+	+	+	+	100
<b>Кровотечения при оперативных вмешательствах</b> <i>Surgery bleedings</i>	+	+	-	+	+	+	100 без терапии <i>without therapy</i>
<b>Гемартроз</b> <i>Hemarthrosis</i>	+	-	-	-	-	-	17
<b>Желудочно-кишечные кровотечения</b> <i>Gastrointestinal bleedings</i>	+	-	проводилась профилактическая гемостатическая терапия <i>preventive hemostatic therapy</i>	-	-	-	33
<b>Кровоизлияние в ЦНС</b> <i>Intracranial hemorrhage</i>	-	-	в 21 год, источник не установлен <i>at the age of 21 the source has not been identified</i>	+	+	+	17

**Таблица 2.** Возраст больных на момент установления диагноза НСД FV и FVIII  
**Table 2.** Age of patients at the time of diagnosis of hereditary deficiency of factors V and VIII

Возраст, годы Age, years	Больные (Б)/Patients (P)					
	Б1/Р1	Б2/Р2	Б3/Р3	Б4/Р4	Б5/Р5	Б6/Р6
При включении в исследование At the time of the study	32	34	69	72	29	62
На момент установления диагноза At the time of diagnosis	21	23	58	60	29	52

**Таблица 3.** Параметры гемостаза у больных НСД FV и FVIII  
**Table 3.** Hemostatic parameters of patients with hereditary deficiency of FV and FVIII

Параметр Parameter	Больные (Б)/Patients (P)						Среднее значение Mean value
	Б1/Р1	Б2/Р2	Б3/Р3	Б4/Р4	Б5/Р5	Б6/Р6	
АЧТВ, сек/APTT, s	79	87	94	112	75	61	85
ПК, % Quick prothrombin, %	40	36	18	30	40	46	35
ТВ, сек/TT, s	17,6	16,1	15,1	15,4	-	15,8	16
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,98	2,23	2,89	2,38	3,26	3,38	2,85
FVIII, %	7,9	7,2	7,7	6,8	9,0	15,9	9,0
FV, %	4,0	5,1	5,6	6,0	6,9	6,4	5,7

Примечания: ПК — протромбин по Квику, ТВ — тромбиновое время.

Notes: TT — Thrombin time.

### Диагностика НСД FV и FVIII в группе больных

Несмотря на геморрагические проявления у всех больных в детском возрасте, средний возраст установления диагноза составил 40 лет (табл. 2).

Лабораторная диагностика НСД FV и FVIII была основана на обнаружении изменений в параметрах коагулограммы: удлинение АЧТВ и снижение протромбина по Квику. Дальнейшее определение активности факторов свертывания внутреннего и внешнего путей позволило выявить снижение плазматической активности FVIII и FV (табл. 3).

Генетическое исследование по методу Сэнгера проведено всем 6 больным. У 3 из них (Б1, Б2, Б6) выявлена гомозиготная делеция с.1464\_1468del (p.Gln488Hisfs\*10) в экзоне 12 гена *LMAN1*. Одна больная (Б5) является компаундом: выявлены эта же мутация в гетерозиготной форме и вторая гетерозиготная нонсенс-мутация с. 904A>T (p.Lys302Ter) в экзоне 8. У сиблингов Б3 и Б4 идентифицирована полномасштабная делеция гена *MCFD2*.

### Осложнения основного заболевания и проводимого лечения

Возможным следствием рецидивирующего геморрагического синдрома у больных НСД FV и FVIII является анемия, в связи с чем проанализированы параметры общего анализа крови. Разброс минимальных значений концентрации гемоглобина составил 36–83 г/л (среднее значение 57 г/л). Критическое

снижение концентрации гемоглобина у больных было обусловлено желудочно-кишечными кровотечениями (Б1, Б3), маточными кровотечениями (Б4, Б5), внутрибрюшным кровотечением вследствие разрыва кисты яичника (Б2), носовым кровотечением (Б2), кровотечением после экстракции зубов (Б6). Разброс максимальных значений концентрации гемоглобина составил 121–145 г/л (среднее значение 135 г/л) — в отсутствие трансфузий эритроцитной массы или проведения терапии препаратами железа. Среднее значение количества тромбоцитов в этой группе больных составило  $220 \times 10^9/\text{л}$ , (от  $155 \times 10^9$  до  $253 \times 10^9/\text{л}$ ). У некоторых больных эпизодически отмечались субнормальные значения тромбоцитов. Тенденций к тромбоцитозу ни у кого не отмечено.

Трансфузионный анамнез отягощен у 5 (Б1, Б2, Б3, Б4, Б6) больных. В анамнезе 5 женщин многократные трансфузии СЗП, эритроцитной массы и у одной больной — криопреципитата. Проведена оценка побочных трансфузионных реакций. Аллергические реакции на трансфузии компонентов крови отмечены у 3 больных: у двоих в виде крапивницы (Б2, Б3), у одной (Б4) констатированы серьезные реакции в виде озноба, болей в поясничной области. Возможным следствием трансфузий компонентов крови являются гемотрансмиссивные инфекции. В описываемой группе больных анти-НСВ антитела обнаружены у одной больной (Б4). Положительные результаты на ВИЧ-инфекцию, HbsAg не выявлены.

## Эпидемиологический анамнез: течение новой коронавирусной инфекции и вакцинация у больных НСД FV и FVIII

Новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 3 больных (Б2, Б3, Б4), 2 из них двукратно (Б2, Б4). Госпитализаций в связи с тяжестью течения инфекционного заболевания не было. Сиблинги (Б3, Б4) имели схожую клиническую картину: подъемы температуры тела до 39 °С, кашель, аносмию, изменения вкусовых ощущений. Обе больные отмечают последствия COVID-19, связанные с нарушением слуха и зрения. Антикоагулянтную терапию ни одной из больных не назначали. Не болели COVID-19 две больные (Б1, Б6) и одна (Б5) данные о заболевании уточнить не может. Вакцинацию против COVID-19 провели 2 больным (Б5, Б6), осложнений не было. Профилактическую гемостатическую терапию перед вакцинацией не проводили. Отказались от вакцинации 4 больных (Б1, Б2, Б3, Б4), в том числе одна — по причине отягощенного аллергологического анамнеза (Б4 — отек Квинке).

### Протромботические факторы у больных НСД FV и FVIII

Учитывая отсутствие тромбозов, обследования на маркеры тромбофилии назначали ограниченно. Проанализировали активность естественных антикоагулянтов: АТIII, протеина С, протеина S. Определение активности АТ III выполнено у всех больных: среднее значение составило 91,8% (минимальное значение 76%, максимальное 121%). Активность протеина С определена у 4 больных (Б1, Б2, Б4, Б5), среднее значение составило 107% (минимальное значение 88%, максимальное 153%). Активность протеина S определена только у больной Б5 и составила 100%.

Данные о генетических маркерах тромбофилии получены у 5 больных. Мутации в генах *F2* или *F5* не выявлены ни у одной из 5 больных. Одна больная (Б2) является носительницей гомозиготного полиморфизма *PAI-1* (-675 G/G) и гетерозиготного полиморфизма *MTR* (2756 A/G); две (Б3, Б4) — гетерозиготного полиморфизма *MTHFR* (1298 A/C). Обследование на маркеры антифосфолипидного синдром (АФС) проведено у 2 больных. У больной Б4 волчаночный антикоагулянт отрицательный, концентрация антител к кардиолипину составила иммуноглобулин (Ig) М — 6,2 Ед/мл, IgG — 8,5 Ед/мл, т.е. была в норме. У больной Б5 волчаночный антикоагулянт отрицательный, концентрация антител к кардиолипину составила IgM — 1,8 Ед/мл, IgG — 1,0 Ед/мл, к бета-2-гликопротеину IgM — 1,3 Ед/мл, IgG — 1,0 Ед/мл. Выполненный иммуноблот у этой больной продемонстрировал нормальные значения IgM и IgG к кардиолипину, бета-2 гликопротеину, фосфатидной кислоте, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфаидилинозитолу, фосфатидилсерину, аннексину V.

## Обсуждение

НСД FV и FVIII — редкое заболевание, и, несмотря на большую популяционную численность населения Российской Федерации, группу исследования составили всего лишь 6 больных. В литературе имеются публикации, описывающие более многочисленными группы исследования в Иране, Индии, еврейской популяции, что обусловлено большей распространенностью этих заболеваний в связи с родственными браками [5–8]. Другой вероятной причиной небольшого количества больных в России является недостаточная диагностика. Как было представлено, средний возраст на момент установления диагноза составил 40 лет, хотя клинические проявления больные имели с детского возраста. Однако путь к верификации диагноза оказывался очень долгим. В анамнезе больных фигурировали разные диагнозы: гемофилия, болезнь Виллебранда, неуточненная коагулопатия.

В чем причина запоздалой диагностики? Во-первых, из-за отсутствия настороженности врачей в отношении данного редкого заболевания. Во-вторых, из-за ограниченных лабораторных возможностей. Алгоритм лабораторной диагностики достаточно прост. Изменения в скрининговой коагулограмме, а именно удлинение АЧТВ и снижение протромбина по Квику, являются поводом определения активности факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей. Далее при определении сочетанной сниженной активности FV и FVIII вероятным является диагноз НСД FV и FVIII. К сожалению, определение активности факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей не является повсеместно доступным в России.

Анализ течения заболевания показал, что больным не требовалась постоянная профилактическая заместительная терапия, как при гемофилии. В отличие от гемофилии, гемартрозы — это нехарактерное проявление НСД FV и FVIII. Профилактическая гемостатическая терапия на определенные сроки у этих больных необходима в случаях жизнеугрожающих кровотечений (желудочно-кишечное кровотечение, внутрибрюшное кровотечение, кровоизлияние в ЦНС и др.), при интенсивном посттравматическом геморрагическом синдроме, в акушерско-гинекологических ситуациях, при проведении оперативных вмешательств [12, 13]. Умеренный кожно-слизистый геморрагический синдром — наиболее частое проявление у этих больных, который лечится приемом ингибиторов фибринолиза в амбулаторных условиях и местными манипуляциями в полости носа или рта. На протяжении жизни характер и интенсивность геморрагического синдрома могут изменяться, а клинический фенотип заболевания у сиблингов может быть различным, что подтверждают и анамнез, и оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT (сиблинги Б1, Б2 и Б3, Б4).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза больных показало, что женщины с НСД FV и FVIII в большей степени подвержены тяжелому течению заболевания в связи с физиологическими особенностями и потенциальной возможностью реализации кровотечений: менструация, овуляция, роды. Сравнительные результаты клинического течения НСД FV и FVIII у женщин описали D. Spiliopoulos и R. A. Kadir [14], по данным которых меноррагии отмечены у 49%, овуляторные кровотечения — у 4%, кровотечения во время родов — у 32% больных.

Анемизация и железодефицитные состояния могут рассматриваться как осложнение основного заболевания вследствие регулярных кровопотерь. Уменьшение концентрации гемоглобина у этих больных обусловлено периодическими интенсивными кровотечениями, однако постоянной анемии ни у кого не отмечено, и терапия препаратами железа назначалась эпизодически лишь троим больным (Б4, Б5, Б6), в том числе одной из них в период, когда она употребляла вегетарианскую пищу.

Генетические исследования не являются рутинными в клинической практике. Вопрос внедрения этих исследований в клиническую практику является актуальным, поскольку они позволяют подтвердить диагноз, провести корреляционный анализ генотипа и фенотипа заболевания с целью прогнозирования его течения, выявлять возможные популяционные и географические закономерности, значимые при планировании семьи и деторождения [1, 2, 4, 15]. Генетический анализ 6 больных исследуемой группы показал, что наиболее часто встречающейся мутацией является делеция с.1464\_1468del (p.Gln488Hisfs\*10) в экзоне 12 гена *LMAN1* (выявлена у 3 больных в гомозиготной форме и у одной больной в гетерозиготной форме). Мутация представляет собой делецию 5 нуклеотидов, приводящую к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона. Это новая мутация, описана впервые. Полномасштабная делеция *MCFD2*, идентифицированная у 2 сиблингов, не описана в литературе, хотя в международной базе данных мутаций (Human Gene Mutation Database, HGMD) и в литературе есть данные о других крупных делециях [1]. Гетерозиготная нонсенс-мутация с. 904A>T (p.Lys302Ter) в гене *LMAN1*, выявленная у одной больной, обусловлена нуклеотидной заменой, приводящей к образованию стоп-кодона в экзоне 8. Эта мутация известная, описана в семье во Франции [16, 17].

Парадоксально, но при редких наследственных коагулопатиях, сопровождающихся кровоточивостью, описаны и тромботические осложнения. Наибольший интерес представляют случаи, когда развитие тромбоза не сопряжено с проведением гемостатической терапии. Генез этих тромботических событий мультифакторный, может быть связан с наличием дополнительных наследственных и приобретенных факторов

тромботического риска, а также со специфическими характеристиками дефицитного фактора свертывания крови. Описаны тромбозы при дефиците фибриногена (афибриногемии, гиподисфибриногемии), дефиците FXI, FVII [18]. A. J. Patel и соавт. [19] описали клиническое наблюдение, в котором мужчине 68 лет с НСД FV и FVIII и ишемической болезнью сердца в связи с критическим стенозом левой передней нисходящей коронарной артерии потребовалось проведение стентирования. Послеоперационным осложнением чрескожного коронарного вмешательства явились местное кровотечение в области бедренной артерии, острый тромбоз имплантированного стента и гиперволемиа.

Учитывая литературные данные, представляет интерес анализ имевшихся наследственных и приобретенных протромботических факторов в исследуемой в настоящей работе группе. Поводом к назначению исследований на тромбофилии были в ряде случаев гинекологические показания (необходимость назначения гормональных оральных контрацептивов с целью регуляции овариально-менструальной функции), исключение аутоиммунного характера изменений гемостаза или целенаправленное обследование с целью оценки тромботических рисков у больных НСД FV и FVIII перед проведением оперативных вмешательств. Имеющиеся данные позволили установить нормальную активность естественных антикоагулянтов (AT III, протеина С, протеина S), отсутствие генетических маркеров тромбофилии высокого риска (*F2 (20210)G>A*), *F5 (1691 G>A)*), АФС у обследованных больных. Тромботических событий в этой группе больных не было.

Известно, что инфекция COVID-19 ассоциируется с высоким риском развития венозных и/или артериальных тромбозов. Ряд исследований показал, что гипокоагуляция у больных наследственными коагулопатиями, возможно, является защитным механизмом, препятствующим возникновению тромботических осложнений [20, 21]. В данных исследованиях не были описаны больные НСД FV и FVIII, что было предпосылкой проанализировать течение и тяжесть COVID-19, а также переносимость вакцинации в группе больных НСД FV и FVIII. Опрос показал, что они перенесли коронавирусную инфекцию в легкой или среднетяжелой форме, клинические проявления не отличались от таковых в общей популяции, геморрагических или тромботических осложнений не было.

Таким образом, частота НСД FV и FVIII в российской популяции остается неустановленной, а диагностика является несвоевременной. К запоздалой диагностике приводят редкость заболевания и ограниченность данных о нем. Предположительно, некоторым больным НСД FV и FVIII ошибочно установлены диагнозы «болезнь Виллебранда» и «гемофилия».

Течение заболевания характеризуется кожно-слизистым геморрагическим синдромом, выраженным в большей или меньшей степени, постоперационными, акушерско-гинекологическими, жизнеугрожающими кровотечениями. Клинический фенотип заболе-

вания может меняться с возрастом и быть различным у сиблингов. Представленная клинико-лабораторная характеристика больных позволяет направить диагностический поиск на скорейшую верификацию НСД FV и FVIII у больных с геморрагическим синдромом.

### Литература

1. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
2. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; 4: 4–10. DOI: 10.25555/THR.2023.4.1072.
3. Zheng C., Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 613–20. DOI: 10.1055/s-0033-1349223.
4. Yakovleva E. Combined factor V and factor VIII deficiency, diagnosis, and management. In: *Congenital Bleeding Disorders, Diagnosis and Management*. Cham. 2023; 231–48. DOI: 10.1007/978-3-031-43156-2.
5. Seligsohn U., Zivelin A., Zwang E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1982; 307(19): 1191–5. DOI: 10.1056/NEJM198211043071907.
6. Peyvandi F., Tuddenham E.G., Akhtari A.M., 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. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00620.x.
7. Mansouritorgabeh H., Rezaieyazdi Z., Pourfathollah A.A., et al. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia*. 2004; 10(3): 271–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00890.x.
8. Shetty S., Shelar T., Mirgal D., et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 575–81. DOI: 10.1111/hae.12368.
9. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125(13): 2052–61. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
10. Naderi M., Tabibian S., Alizadeh S., et al. Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders. *Acta Haematol*. 2015; 133(2): 148–54. DOI: 10.1159/000363598.
11. Rodeghiero F., Pabinger I., Ragni M., et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*. 2019; 3(4): e286. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000286.
12. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
13. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 593–628. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x
14. Spiliopoulos D., Kadir R.A. 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.
15. Zhang B., Spreafico M., Zheng C., et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008; 111(12): 5592–600. DOI: 10.1182/blood-2007-10-113951.
16. Neerman-Arbez M., Johnson K.M., Morris M.A., et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood*. 1999; 93(7): 2253–60.

### References

1. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
2. Yakovleva E., Zozulya N. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Thrombos, gemostas i rheologiya*. 2023; 4: 4–10 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2023.4.1072.
3. Zheng C., Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 613–20. DOI: 10.1055/s-0033-1349223.
4. Yakovleva E. Combined factor V and factor VIII deficiency, diagnosis, and management. In: *Congenital Bleeding Disorders, Diagnosis and Management*. Cham. 2023; 231–48. DOI: 10.1007/978-3-031-43156-2.
5. Seligsohn U., Zivelin A., Zwang E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1982; 307(19): 1191–5. DOI: 10.1056/NEJM198211043071907.
6. Peyvandi F., Tuddenham E.G., Akhtari A.M., 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. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00620.x.
7. Mansouritorgabeh H., Rezaieyazdi Z., Pourfathollah A.A., et al. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia*. 2004; 10(3): 271–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00890.x.
8. Shetty S., Shelar T., Mirgal D., et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 575–81. DOI: 10.1111/hae.12368.
9. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125(13): 2052–61. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
10. Naderi M., Tabibian S., Alizadeh S., et al. Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders. *Acta Haematol*. 2015; 133(2): 148–54. DOI: 10.1159/000363598.
11. Rodeghiero F., Pabinger I., Ragni M., et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*. 2019; 3(4): e286. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000286.
12. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
13. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 593–628. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x
14. Spiliopoulos D., Kadir R.A. 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.
15. Zhang B., Spreafico M., Zheng C., et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008; 111(12): 5592–600. DOI: 10.1182/blood-2007-10-113951.
16. Neerman-Arbez M., Johnson K.M., Morris M.A., et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood*. 1999; 93(7): 2253–60.

17. Nichols W.C., Terry V.H., Wheatley M.A., et al. ERGIC-53 gene structure and mutation analysis in 19 combined factors V and VIII deficiency families. *Blood*. 1999; 93(7): 2261–6.
18. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
19. Patel A.J., Liu H.H., Lager R.A., 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.
20. Яковлева Е.В., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г., Зозуля Н.И. COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(2): 219–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228.
21. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.

### Информация об авторах

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

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

**Пшеничникова Олеся Сергеевна**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией 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>

**Сурин Вадим Леонидович**, 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>

**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>

17. Nichols W.C., Terry V.H., Wheatley M.A., et al. ERGIC-53 gene structure and mutation analysis in 19 combined factors V and VIII deficiency families. *Blood*. 1999; 93(7): 2261–6.
18. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
19. Patel A.J., Liu H.H., Lager R.A., 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.
20. Yakovleva E.V., Vybornykh D.E., Gemdzian E.G., Zozulya N.I. COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders in Russia. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2023; 68(2): 219–28 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228.
21. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.

### Information about the authors

**Elena V. Yakovleva\***, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: hemophilia2012@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

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

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

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

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

**Орел Елена Борисовна**, руководитель группы патологии гемостаза централизованной клиничко-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>

**Суренков Алексей Алексеевич**, врач централизованной клиничко-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: aleksei\_surenkov@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

**Мамлеева Светлана Юрьевна**, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

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

**Aleksei A. Surenkov**, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: aleksei\_surenkov@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

**Svetlana Yu. Mamleeva**, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

**\* Corresponding author**

Received 20 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024