

ДИАГНОСТИКА ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ДЕФИЦИТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Комиссаров К. А.^{1,2}, Солдатенкова О.В.¹, Бураков В. В.¹,

Бессмельцев С. С.¹, Смирнова О. А.¹, Герт Т. Н.¹, Солдатенков В.Е.¹

1 - ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел./факс +7 (812) 309-79-81, e-mail: bloodscience@mail.ru

2 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: spb@grpmi.org

Резюме. В настоящее время проблема тромбозов и влияния тромбофилических маркеров на клиническое течение гемофилии у пациентов является остро актуальной. Разрозненные и противоречивые данные мировой литературы требуют более детального изучения влияния тромбофилических маркеров на течение гемофилии и глубокого анализа факторов риска протромботических состояний у данных пациентов с целью индивидуализированного мониторинга и лечения гемофилии.

Цель. Изучить и оценить состояние системы гемостаза у пациентов с наследственными дефицитами факторов свертывания крови.

Материалы и методы. Выполнено исследование и оценка состояния системы гемостаза у 106 пациентов с наследственными дефицитами факторов свертывания крови, получавших обследование и лечение в клиническом отделении хирургической гематологии в 2022-2024 гг. Из них 89 пациентов (83,96%) с гемофилией А, 17 пациентов (16,04%) с гемофилией В.

Результаты. Протромботические маркеры выявлены 33,02% пациентов. Мутация FV Leiden была выявлена в 18,6% случаях. Мутация в гене протромбина G20210A была выявлена в 2,33%. Антифосфолипидные тела были определены у 11,63%, гипергомоцистеинемия – у 37,21% пациентов. Дефицит антитромбина выявлен у 18,6% пациентов, дефицит протеина С – у 6,98% пациентов, дефицит протеина S – у 2 пациентов (4,65%). Таким образом, наиболее часто встречаемыми маркерами оказались гипергомоцистеинемия, мутация FV Leiden и дефицит антитромбина.

Заключение. Диагностика риска протромботических состояний является важным инструментом, позволяющим индивидуализировать проводимую гемостатическую терапию, наиболее точно оценивать риски выполнения оперативных вмешательств и способствовать максимально эффективному лечению пациентов с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, гемостаз, свертывание крови, тромбофилия, гемофилическая артропатия, гипокоагуляция, факторы свертывания крови, гиперкоагуляция.

DIAGNOSIS OF PROTHROMBOTIC CONDITIONS IN PATIENTS WITH HEREDITARY DEFICIENCIES OF BLOOD CLOTTING FACTORS

Komissarov K. A.^{1,2}, Soldatenkova O.V.¹, Burakov V. V.¹,

Bessmeltsev S. S.¹, Smirnova O. A. ¹, Gert T. N. ¹, Soldatenkov V.E.¹

1 - Russian research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

2 - St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Summary. Currently, the problem of thrombosis and the influence of thrombophilic markers on the clinical course of hemophilia in patients is highly relevant. Fragmented and contradictory data in the global literature require a more detailed study of the influence of thrombophilic markers on the course of hemophilia and a thorough analysis of the risk factors for prothrombotic conditions in these patients with the aim of individualized monitoring and treatment of hemophilia.

Objective. To study and evaluate the state of the hemostatic system in patients with inherited deficiencies of blood coagulation factors.

Materials and methods. A study was conducted to assess the state of the hemostatic system in 106 patients with inherited deficiencies of blood coagulation factors who were examined and treated in the clinical department of surgical hematology from 2022 to 2024. Of these, 89 patients (83.96%) had hemophilia A, and 17 patients (16.04%) had hemophilia B.

Results. Prothrombotic markers were identified in 33.02% of patients. The FV Leiden mutation was detected in 18.6% of cases. The mutation in the prothrombin gene G20210A was found in 2.33%. Antiphospholipid antibodies were present in 11.63%, and hyperhomocysteinemia was observed in 37.21% of patients. Antithrombin deficiency was identified in 18.6% of patients, protein C deficiency in 6.98%, and protein S deficiency in 2 patients (4.65%). Thus, the most commonly encountered markers were hyperhomocysteinemia, the FV Leiden mutation, and antithrombin deficiency.

Conclusion. Diagnosis of the risk of prothrombotic conditions is a necessary condition that allows individual hemostatic therapy to be carried out, the most accurate assessment of the risks of surgical interventions and the provision of the most effective treatment for individual patients with hemophilia.

Keywords: hemophilia, hemostasis, blood coagulation, thrombophilia, hemophilic arthropathy, hypocoagulation, blood coagulation factors, hypercoagulation.

Введение. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гемофилия — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся недостатком факторов свертывания крови, что приводит к повышенной склонности к кровотечениям. Гемофилия – это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или фактора свертывания крови IX (гемофилия В) [1].

В настоящее время основным методом лечения гемофилии является заместительная терапия с использованием препаратов FVIII или FIX. С появлением и активным применением этих препаратов значительно уменьшилось количество серьезных угрожающих жизни кровотечений [2, 3]. Однако внедрение новых средств лечения гемофилии, таких как препараты факторов свертывания с удлинённым периодом полувыведения и нефакторная терапия (фактор-миметики и ребалансирующие препараты), а также возможность проведения крупных травматичных операций с высокодозной гемостатической терапией, поднимает проблему риска тромбообразования у пациентов с гемофилией. При комплексной оценке протромботических рисков важно учитывать как генетические, так и негенетические маркеры тромбофилии в системе гемостаза [2-4].

Изучение маркеров наследственной тромбофилии началось во второй половине XX века, когда в 1965 году Эгеберг идентифицировал первый дефект, являющийся причиной тромбофилии, описав семью с наследственным дефицитом антитромбина. Дефициты протеина С и протеина S были идентифицированы как причины наследственной тромбофилии в ранних 1980-х. В 1990-х годах были открыты мутация фактора V Лейден и мутация в гене протромбина G20210A. Также в это время появились первые работы, направленные на изучение влияния маркеров наследственной тромбофилии на клинический фенотип гемофилии [13, 14].

У пациентов с гемофилией тромбоэмболические события развиваются крайне редко. Частота венозных тромбозов составляет 1 на 27 000 у больных гемофилией, в то время как среди мужчин в средней популяции – 1 на 1000–2000 человек. В 2006 г. сообщалось лишь о 27 известных случаях венозных тромбозов различной локализации, не связанных с центральными венозными катетерами, которые были описаны у больных гемофилией в возрасте от 9 до 67 лет. Во Франции, Канаде, Сингапуре, Бельгии, Великобритании, где зарегистрировано от 400 до 5900 пациентов с гемофилией, сообщается по 1 случаю венозных тромбозов. В США, где число пациентов с гемофилией составляет 28800, описано 15 случаев венозных тромбозов [5]. Имеется несколько описаний спонтанных венозных тромбозов у пациентов с гемофилией: тромбоз левой базилярной вены у пациента с гематомой мягких тканей левой верхней конечности, получавшего заместительную терапию только свежезамороженной плазмой; тромбоз поверхностных бедренных вен у 40-летнего пациента

после перелета на самолете; тромбоз поверхностной бедренной вены у ВИЧ-инфицированного пациента. В 2017 году в статье Г.М. Галстяна и соавт. описано 4 случая тромбоза у пациентов с гемофилией: тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу [6]. Как правило, повышенная тромботическая опасность в условиях дефицита фактора свёртывания объясняется приобретенными факторами риска, такими как хирургическое вмешательство, иммобилизация, злокачественные новообразования и заместительная терапия концентратом фактора свёртывания.

Отдельные исследования фокусируются на аспекте сопутствующих наследственных гиперкоагуляционных состояний, таких как дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C, протеин S), мутация фактора V G1691A (FV–Leiden), мутация в гене протромбина G20210A, или генотип C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Так Pruthi et al. сообщили о случае венозного тромбоэмболизма после оперативного вмешательства по поводу перелома бедра у пациента с гемофилией B и мутацией FV–Leiden. Было акцентировано внимание на необходимости профилактики тромботических осложнений у пациентов с гемофилией, находящихся на заместительной терапии концентратом фактора свёртывания и подвергающихся хирургическим вмешательствам с высоким риском венозной тромбоэмболии [8-10]. Также при наличии семейного анамнеза тромботических событий рассматривается проведение скрининга протромботических мутаций. Ettingshausen et al. описали эпизод тромбоза воротной вены у пациента с тяжелой формой гемофилии A и мутацией FV–Leiden после длительных введений FVIII в связи с посттравматической интрамуральной гематомой тощей кишки [11]. В исследовании, проводившемся в Германии среди 135 детей с гемофилией, у 7 из 8 детей с катетер-ассоциированным тромбозом был выявлен генетический фактор протромботического риска [12].

В отличие от результатов описанных выше исследований, несколькими исследовательским группам не удалось установить снижения частоты кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией A и мутацией FV–Leiden. В исследовании V.R. Arruda et al. было обследовано 113 пациентов с тяжелой гемофилией A, у 3 из них была обнаружена мутация FV–Leiden [13, 14]. C.P. Beltran-Miranda et al. сообщили об отсутствии взаимосвязи между наличием мутаций FV–Leiden или FII G20210A и клинической выраженностью проявлений гемофилии A [15, 16].

В настоящее время, проблема тромбозов и влияния тромбофилических маркеров на клиническое течение гемофилии у пациентов является остро актуальной. Разрозненные и противоречивые данные мировой литературы требуют более детального изучения влияния тромбофилических маркеров на течение гемофилии и глубокого анализа факторов риска

протромботических состояний у данных пациентов с целью индивидуализированного мониторинга и лечения гемофилии.

Цель работы. Изучить и оценить состояние системы гемостаза у пациентов с наследственными дефицитами факторов свертывания крови.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили 106 пациентов с диагнозом гемофилия А или гемофилия В, получавшие обследование и лечение в клиническом отделении хирургической гематологии в 2022-2024 гг. Из них 89 пациентов (83,96%) с гемофилией А, 17 пациентов (16,04%) с гемофилией В.

Методы исследования включали: клинические (выяснение жалоб, сбор анамнеза с уточнением возраста начала геморрагических проявлений, характера геморрагических проявлений, возраста начала терапии препаратами фактора свёртывания крови VIII/IX, определение объективного статуса с оценкой изменений суставов (оценка деформации за счёт мягкотканного и костного компонентов, оценка сохраненной амплитуды движений в суставе, определение признаков хронического синовита), расчётом индекса массы тела; гематологические (оценка гемограммы, в том числе уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и тромбоцитов); биохимические (определение общего билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, общего белка); серологические (определение антител к вирусу гепатита С, выявление HbsAg).

Взятие крови для исследования показателей гемостаза проводили из локтевой вены, полученные образцы стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Определение параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (фVIII), активность фактора IX (фIX) и уровень фактора Виллебранда (Ag фВ), а также активность антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS) и плазменного гомоцистеина (ГЦ). Исследования выполняли на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Определение ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (фВ) проводили на агрегометре AP 2110, SOLAR (Беларусь) реактивами фирмы Технология-Стандарт (Россия) согласно инструкции.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме пациентов определяется автоматически в три стадии: восстановление смеси дисульфидной и белок-связанной форм ГЦ, находящихся в образце плазмы, до свободного ГЦ, ферментативное превращение свободного ГЦ в S-аденозил-L-гомоцистеин с помощью SAH-гидролазы в присутствии избытка аденозина, и реакция конкурентной агглютинации между анти-SAH и SAH / конъюгатом. Степень

агглютинации обратно пропорциональна концентрации общего ГЦ в образце и определяется по уменьшению светопропускания, вызванного образованием агрегатов.

Определения антифосфолипидных антител (АФА) классов М и G к кардиолипину и β_2 -гликопротеину выполняли хемилюминесцентным иммунохимическим методом. Процесс полностью автоматизирован и выполняется на анализаторе ACL AcuStar™ с использованием соответствующих наборов реактивов.

Молекулярно-генетическое исследование включало определение мутации в генах фактора V G1691A (Лейденская мутация) и фактора II G20210A (Протромбина). Постановка метода ПЦР–РВ для обнаружения мутаций FV G1691A и FII G20210A осуществляется на приборе для проведения ПЦР в реальном времени согласно инструкции и рекомендациям производителя. Для проведения анализа использовался набор реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз(F2/F5)» (АО «Вектор-Бест») и программное обеспечение компании «Вектор-Бест» для проведения реакции и обработки результатов.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Для представления результатов использовали медиану (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий между независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Протромботические маркеры выявлены у 35 пациентов из 106 (33,02%). Мутация FV Leiden определена у 8 пациентов (18,6% от всех выявленных маркеров). Мутация в гене протромбина G20210A выявлена у 1 пациента (2,33%). Антифосфолипидные тела определены у 5 пациентов (11,63%), гипергомоцистеинемия – у 16 пациентов (37,21%). Дефицит антитромбина выявлен у 8 пациентов (18,6%), дефицит протеина С – у 3 пациентов (6,98%), дефицит протеина S – у 2 пациентов (4,65%). Таким образом, наиболее часто встречаемыми маркерами оказались гипергомоцистеинемия, мутация FV Leiden и дефицит антитромбина.

Так как у некоторых пациентов было выявлено более одного протромботического маркера, для оценки воздействия были выделены следующие группы:

1) пациенты с изолированными маркерами тромбофилии:

- мутация FV Leiden (n=5, 14,29%);
- мутация в гене протромбина G20210A (n=1, 2,86%);
- дефицит естественных антикоагулянтов (n=6, 17,14%);
- гипергомоцистеинемия (n=10, 28,57%);
- АФА+ (n=5, 14,29%);

2) пациенты с комбинацией тромбофилических маркеров:

- комбинация генетического и фенотипического маркеров (n=3, 8,57%);
- комбинация 2 фенотипических маркеров (n=5, 14,29%);
- 3) пациенты без мажорных маркеров тромбофилии.

В каждой группе оценивалось наличие тромботических событий, среднее количество пораженных суставов, а также распределение поражений суставов по тяжести поражения (остеоартроз I, II, III, IV стадии, а также состояние сустава после тотального эндопротезирования или артродеза).

Всего было выявлено 5 пациентов с изолированной мутацией FV Leiden. В этой группе было выявлено 28 поражённых суставов. Среднее число пораженных суставов составило 5,6. Большую часть поражений (53,57%) у пациентов данной группы составили остеоартрозы 1 стадии. Тромботических событий выявлено не было.

В группе с изолированной мутацией в гене протромбина G20210A – 1 пациент. Количество пораженных суставов – 6. Преимущественное поражение суставов – остеоартроз 3 стадии (50%). Тромботических событий не выявлено.

У 6 пациентов определен изолированный дефицит естественных антикоагулянтов. Общее количество пораженных суставов составило 44, среднее число пораженных суставов на 1 пациента – 7,3. Большую часть поражений суставов (36,36%) составили остеоартрозы 3 стадии. Тромботических событий в данной группе не выявлено.

Дефицит естественных антикоагулянтов был выявлен в 12,26% случаев (у 13 пациентов), из них у 11 определялся изолированный дефицит 1 естественного антикоагулянта, у 2 – сочетание дефицитов двух антикоагулянтов. При этом стоит отметить, что у 84,3% пациентов с данным маркером выявлены антитела к вирусу гепатита С, что может свидетельствовать о вторичном характере дефицита естественных антикоагулянтов вследствие вирусного поражения печени. Наиболее часто выявлялся дефицит антитромбина – в 8,49% случаев. Дефицит протеина С отмечался в 3,77% случаев, дефицит протеина S – в 1,19%.

В группе пациентов с изолированной гипергомоцистеинемией 10 человек. Всего в этой группе было выявлено 60 пораженных суставов. Среднее число пораженных суставов – 6. Большую часть поражения суставов (43,33%) составили остеоартрозы 3 стадии. Тромботических событий не выявлялось.

Гипергомоцистеинемия (в изолированном и сочетанном вариантах) выявлена у 16 пациентов, частота встречаемости этого маркера составила 15,1%. Стоит отметить, что у всех пациентов с гипергомоцистеинемией встречалась или гомозиготная мутация в одном/нескольких генах фолатного цикла, или сочетание нескольких гетерозиготных мутаций в этих генах. Наиболее высокие значения уровня гомоцистеина (до 35,8 ммоль/л) определялись у пациентов с гомозиготной мутацией MTHFR C677T.

Антифосфолипидные антитела были выявлены у 5 пациентов. Всего у этих пациентов было обнаружено 27 пораженных суставов, среднее число пораженных суставов – 5,4. Преимущественно определялись остеоартрозы 1 стадии (33,33%). Тромботическое событие было зафиксировано у 1 пациента: тромбоз задней большеберцовой вены левой голени, на фоне перелома левой малоберцовой кости и ожирения 2 ст. Системных заболеваний соединительной ткани или иных аутоиммунных заболеваний у данных пациентов не определялось.

Выявлено 3 пациента с комбинацией генетического и фенотипического маркеров. У данных пациентов суммарно выявлено 20 пораженных суставов, соответственно среднее число составило 6,67. Во всех случаях генетический маркер был представлен мутацией FV Leiden. Большую часть поражений суставов (55%) составили остеоартрозы 2 стадии.

Сочетание двух и более фенотипических маркеров обнаружено у 5 пациентов. У этих пациентов было обнаружено 42 пораженных суставов. Средне число пораженных суставов – 8,4. При этом большую часть поражений (52,38%) составили остеоартрозы 3 стадии. Тромботическое событие зафиксировано у 1 пациента с сочетанием 3 фенотипических маркеров тромбофилии (острый инфаркт миокарда при сочетании гипергомоцистеинемии, дефицита протеина С и дефицита антитромбина). Следует отметить, что данное тромботическое событие развилось у пациента в возрасте 76 лет.

В группе пациентов без определенных мажорных тромбофилических маркеров – 71 человек. У них было выявлено 502 пораженных сустава, среднее число – 7,1. Большую часть поражений составили остеоартрозы 3 стадии (39,44%). Выявлено 2 тромботических события в данной группе – острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Последнее событие развилось у пациента с ингибиторной формой гемофилии А.

Отдельно, в связи с противоречивой информацией в мировой литературе стоит рассмотреть группу пациентов с мутацией FV Leiden в сравнении с группой пациентов без данной мутации. Всего мутация FV Leiden была выявлена у 8 пациентов. Все выявленные мутации были гетерозиготными, мутантных гомозигот выявлено не было. Частота встречаемости данной мутации составила 7,92%, что выше чем частота встречаемости в средней популяции (4,4%). В этой группе было выявлено 48 пораженных суставов, среднее число пораженных суставов – 6. Большую часть поражений (37,5%) составили остеоартрозы 1 стадии, в то время как в группе пациентов без мутации FV Leiden большую часть поражений суставов составили остеоартрозы 3 стадии. Тромботических событий у пациентов с мутацией FV Leiden не было.

Полученные данные свидетельствуют в пользу протективного эффекта исследуемой

мутации. Предположительно, врождённая мутация FV Leiden способствует умеренной компенсации гипокоагуляционного дефекта при гемофилии, что в свою очередь обеспечивает более мягкое клиническое течение заболевания и сравнительно более лёгкие проявления гемофилической полиартропатии. Дополнительно оценивалась частота встречаемости генетических маркеров тромбофилии у пациентов с гемофилией. Результаты исследования представлены в таблице 1:

Таблица 1.

Частота встречаемости генетических маркеров тромбофилии у пациентов с гемофилией и в популяции

Ген	Аллельность	% в популяции	% у больных гемофилией
FV Leiden	гетерозигота	4,4	7,92
	гомозигота	0,6-1,8	0
FII G20210A	гетерозигота	2,2	0,99
	гомозигота	0,2-1,2	0
FI GA455	гетерозигота	36,4	40,91
	гомозигота	7,9	9,9
PAI-1 5G4G 675	гетерозигота	46,9	50
	гомозигота	35,5	34,85
FVII G10976A	гетерозигота	0,5-6	20
	гомозигота	0,2-0,8	0
FXIII G103T	гетерозигота	1-8	29,23
	гомозигота	0,4-0,7	7,69
GpIIIa 1565 TC	гетерозигота	32	27,27
	гомозигота	0,9	3,03
GpIa 807 CT	гетерозигота	43	56,06
	гомозигота	17,1	18,18
MTHFR C677T	гетерозигота	39,5	44
	гомозигота	10,1	8
MTHFR A1298C	гетерозигота	30-40	42,67
	гомозигота	5-15	8
MTR A2756G	гетерозигота	6-11	32
	гомозигота	1-6	1,3
MTRR A66C	гетерозигота	15-30	52
	гомозигота	15-40	28

Из данных приведенных в таблице следует, что у всех пациентов с гипергомоцистеинемией встречалась гомозиготная мутация в одном/нескольких генах фолатного цикла или сочетание нескольких гетерозиготных мутаций в этих генах. Также дополнительно оценивалась гиперфибриногенемия. Данный маркер был обнаружен у 10 пациентов (9,43%). Во всех случаях была выявлена мутация GA455 в гене фибриногена. Причин вторичного генеза гиперфибриногенемии не выявлено.

Заключение. Таким образом, оценивая полученные результаты, можно предположить, что, если роль генетических маркеров более протективная, в связи с присутствием определенной компенсации гипокоагуляционного дефекта с детства, то фенотипические маркеры, преимущественно приобретенные в течение жизни пациента, не обладают таким эффектом. Следовательно, несмотря на то, что легкое течение тяжелой формы гемофилии может свидетельствовать о присутствии тромбофилического маркера у пациента, тяжелое клиническое течение гемофилии не исключает присутствие данных маркеров. Это особенно стоит учитывать при обследовании таких пациентов перед обширными хирургическими вмешательствами. Из полученных результатов следует, что у пациентов с гемофилией чаще встречаются мутации, способствующие гиперкоагуляции, а также повышенной агрегации тромбоцитов. Следует учитывать, что малые генетические маркеры могут реализовываться не сразу, и следует контролировать их фенотипические проявления, особенно в ситуациях дополнительного тромботического риска.

Диагностика риска протромботических состояний у пациентов с гемофилической артропатией является актуальным вопросом в свете увеличения средней продолжительности жизни данных пациентов, а также возможности проведения разнообразных, в том числе массивных, оперативных вмешательств. Все больше и больше пациентов с гемофилической артропатией решают прибегнуть к оперативным вмешательствам для улучшения качества жизни [17, 18]. Для максимальной безопасности периоперационного периода важно рассчитать совокупный протромботический риск и при необходимости модифицировать вмешательство и/или периоперационную гемостатическую терапию. Кроме того, в практике врачей, работающих с пациентами с гемофилией, появляются новые препараты, с новыми механизмами действия [18, 19, 20]. Одним из новых направлений терапии гемофилии является нефакторная терапия. Она позволяет с одной стороны, изменить путь введения препарата, что важно для пациентов с плохим венозным доступом, с другой стороны нефакторная терапия позволяет обойти ограничения ингибиторной формы гемофилии. Кроме того, такие препараты имеют меньшую частоту введения, что способствует повышению комплаентности пациентов [19]. Все это делает нефакторную терапию достаточно привлекательной для применения. Есть 2 основных направления нефакторной терапии: фактор-миметическая терапия и

ребалансирующая терапия. Суть фактор-миметической терапии состоит в имитации функции фактора VIII. На данный момент единственным подобным препаратом, вошедшим в клиническую практику, является эмицизумаб. Ребалансирующая терапия основывается на уменьшении выраженности работы антикоагулянтной системы, за счет ингибирования или блокировки выработки ее компонентов. Данные препараты еще не вошли в клиническую практику, но некоторые из них уже находятся на последних стадиях клинических исследований. С учетом механизмов действия данных препаратов и тонких взаимосвязей внутри системы гемостаза, изучение особенностей диагностики протромботических состояний у пациентов, планирующих переход на препараты данного класса, представляется перспективным.

В настоящее время диагностика риска протромботических состояний является важным инструментом, позволяющим индивидуализировать проводимую гемостатическую терапию, наиболее точно оценивать риски выполнения оперативных вмешательств и способствовать максимально эффективному лечению пациентов с гемофилией.

Список литературы

1. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Буланов А.Ю. [и др.] Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов" и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. – 2024. – № 1. – С. 7-46. – DOI 10.21320/1818-474X-2024-1-7-46. – EDN BWCGAS.
2. Den Uijl I.E.M., Mauser Bunschoten E.P., Roosendaal G. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011; 17(6): 849–53. DOI: 10.1111/j.1365–2516.2011.02539.
3. Солдатенкова О.В., Солдатенков В.Е., Бураков В.В. [и др.] Индивидуализированная терапия эфморектоком альфа при гемофилии А с учетом клинического фенотипа и протромботических рисков, обусловленных мутацией FV Leiden // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2023. – № 3. – С. 71-82. – DOI 10.25555/THR.2023.3.1071. – EDN HCBETX.
4. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl 6): 1–158.
5. 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 // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2006. – № 21. – P. 279–284.
6. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев

- М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Горгидзе Л.А., Савченко В.Г. Тромботические осложнения у больных гемофилией // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89, № 7. – С. 76–84.
7. Journeycake J.M., Quinn C.T., Miller K.L., et al. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia // *Blood*. – 2001. – № 98. – P. 1727–1731.
8. Pruthi R.K., Heit J.A., Green M.M., et al. Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg506Gln (factor V Leiden) // *Haemophilia*. – 2000. – № 6. – P. 631–634.
9. Ettingshausen C.E., Sagner M.I., Kreuz W. Portal vein thrombosis in a patient with severe hemophilia A and F V G1691A mutation during continuous infusion of factor VIII after intramural jejunal bleeding – successful thrombolysis under heparin therapy // *Eur J Pediatr*. – 1999. – № 158. – P. 180–182.
10. Nowak-Gottl U., Escuriola C., Kurnik K., et al. Haemophilia and thrombophilia. What do we learn about combined inheritance of both genetic variations? // *Hamostaseologie*. – 2003. – № 23. – P. 36–40.
11. Nichols W.C., Amano K., Cacheris P.M., et al. Moderation of hemophilia A phenotype by the factor V R506Q mutation. *Blood*. 1996; 88(4):1183–7. PMID: 8695835.
12. Franchini M., Lippi G. Factor V Leiden and hemophilia. *Thromb Res*. 2010;125(2):119–23. DOI: 10.1016/j.thromres. 2009.11.003.
13. Солдатенкова О. В., Комиссаров К. А., Бураков В. В. [и др.]. Эволюция лечения гемофилии: от трансфузии донорской крови к таргетной терапии // *Трансфузиология*. – 2022. – Т. 23, № 4. – С. 389-403. – EDN VVPUBS.
14. Lee D.H., Walker I.R., Teitel J., et al. Effect of the factor V Leiden mutation on the clinical expression of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2000; 83(3): 387–91. PMID: 10744141.
15. Grünewald M., Siegemund A., Grünewald A., et al. Paradoxical hyperfibrinolysis is associated with a more intensely haemorrhagic phenotype in severe congenital haemophilia. *Haemophilia*. 2002; 8(6):768–75. DOI: 10.1046/j.1365–2516.2002.00686.x. PMID: 12410645.
16. Petkova R., Chakarov S., Horvath A., et al. Coexistence of a common prothrombotic risk factor and hemophilia in the Bulgarian hemophilic population: genotype/phenotype correlations. *Balk J Med Genet*. 2001; 4: 37–40.
17. Beltran-Miranda C.P., Khan A., Jaloma-Cruz A.R., Laffan M.A. Thrombin generation and phenotypic correlation in haemophilia. *Haemophilia*. 2005; 11(4): 326–34. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01107.x. PMID: 16011583.
18. Солдатенков В.Е., Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А. [и др.]. Опыт малых хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией А, получающих терапию эфморектокогом альфа // *Вестник гематологии*. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 87-88. – EDN HIQRDU.

19. Ozelo M.C., Yamaguti-Hayakawa G.G. Impact of novel hemophilia therapies around the world// *Res Pract Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 6, № 3. – P. 1–14.
20. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates? // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 219–225.

References

1. Zabolotskih I.B., Sin'kov S.V., Bulanov A.YU. [i dr.]. Perioperacionnoe vedenie pacientov s narusheniyami sistemy gemostaza. Metodicheskie rekomendacii Obshcherossijskoj obshchestvennoj organizacii "Federaciya anesteziologov i reanimatologov" i Nacional'noj associacii specialistov po trombozam, klinicheskoy gemostaziologii i gemoreologii // *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova.* – 2024. – № 1. – S. 7-46. – DOI 10.21320/1818-474X-2024-1-7-46. – EDN BWCGAS(in Russian).
2. Den Uijl I.E.M., Mauser Bunschoten E.P., Roosendaal G. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia.* 2011; 17(6): 849–53. DOI: 10.1111/j.1365–2516.2011.02539.
3. Soldatenkova O.V., Soldatenkov V.E., Burakov V.V. [i dr.]. Individualizirovannaya terapiya efmoroktokogom al'fa pri gemofilii A s uchetom klinicheskogo fenotipa i protromboticheskikh riskov, obuslovlennykh mutaciej FV Leiden // *Tromboz, gemostaz i reologiya.* – 2023. – № 3. – S. 71-82. – DOI 10.25555/THR.2023.3.1071. – EDN HCBETX (in Russian).
4. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd edition. *Haemophilia.* 2020; 26 (Suppl 6): 1–158.
5. 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 // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2006. – № 21. – P. 279–284.
6. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavrish A.YU., Polyanskaya T.YU., Zorenko V.YU., Sampiev M.S., Biryukova L.S., Model S.V., Gorgidze L.A., Savchenko V.G. Tromboticheskie oslozhneniya u bol'nyh gemofiliej // *Terapevticheskij arhiv.* – 2017. – T. 89, № 7. – C. 76–84 (in Russian).
7. Journeycake J.M., Quinn C.T., Miller K.L., et al. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia // *Blood.* – 2001. – № 98. – P. 1727–1731.
8. Pruthi R.K., Heit J.A., Green M.M., et al. Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg506Gln (factor V Leiden) // *Haemophilia.* – 2000. – № 6. – P. 631–634.
9. Ettingshausen C.E., Sager M.I., Kreuz W. Portal vein thrombosis in a patient with severe hemophilia A and F V G1691A mutation during continuous infusion of factor VIII after intramural jejunal bleeding – successful thrombolysis under heparin therapy // *Eur J Pediatr.* – 1999. – № 158.

– P. 180–182.

10. Nowak-Gottl U., Escuriola C., Kurnik K., et al. Haemophilia and thrombophilia. What do we learn about combined inheritance of both genetic variations? // *Hamostaseologie*. – 2003. – № 23. – P. 36–40.

11. Nichols W.C., Amano K., Cacheris P.M., et al. Moderation of hemophilia A phenotype by the factor V R506Q mutation. *Blood*. 1996; 88(4):1183–7. PMID: 8695835.

12. Franchini M., Lippi G. Factor V Leiden and hemophilia. *Thromb Res*. 2010;125(2):119–23. DOI: 10.1016/j.thromres. 2009.11.003.

13. Soldatenkova O.V., Komissarov K.A., Burakov V.V. [i dr.]. Evolyuciya lecheniya gemofilii: ot transfuzii donorskoj krovi k targetnoj terapii // *Transfuziologiya*. – 2022. – Т. 23, № 4. – S. 389-403. – EDN VVPUBS (in Russian).

14. Lee D.H., Walker I.R., Teitel J., et al. Effect of the factor V Leiden mutation on the clinical expression of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2000; 83(3): 387–91. PMID: 10744141.

15. Grünwald M., Siegemund A., Grünwald A., et al. Paradoxical hyperfibrinolysis is associated with a more intensely haemorrhagic phenotype in severe congenital haemophilia. *Haemophilia*. 2002; 8(6):768–75. DOI: 10.1046/j.1365–2516.2002.00686.x. PMID: 12410645.

16. Petkova R., Chakarov S., Horvath A., et al. Coexistence of a common prothrombotic risk factor and hemophilia in the Bulgarian hemophilic population: genotype/phenotype correlations. *Balk J Med Genet*. 2001; 4: 37–40.

17. Beltran-Miranda C.P., Khan A., Jaloma-Cruz A.R., Laffan M.A. Thrombin generation and phenotypic correlation in haemophilia. *Haemophilia*. 2005; 11(4): 326–34. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01107.x. PMID: 16011583.

18. Soldatenkov V.E., Soldatenkova O.V., Komissarov K.A. [i dr.]. Opyt malyh hirurgicheskikh vmeshatel'stv u pacientov s gemofiliej A, poluchayushchih terapiyu efmoroktokogom al'fa // *Vestnik gematologii*. – 2022. – Т. 18, № 2. – S. 87-88. – EDN HIQRDU (in Russian).

19. Ozelo M.C., Yamaguti-Hayakawa G.G. Impact of novel hemophilia therapies around the world// *Res Pract Thromb Haemost*. – 2022. – Vol. 6, № 3. – P. 1–14.

20. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates? // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 219–225.