



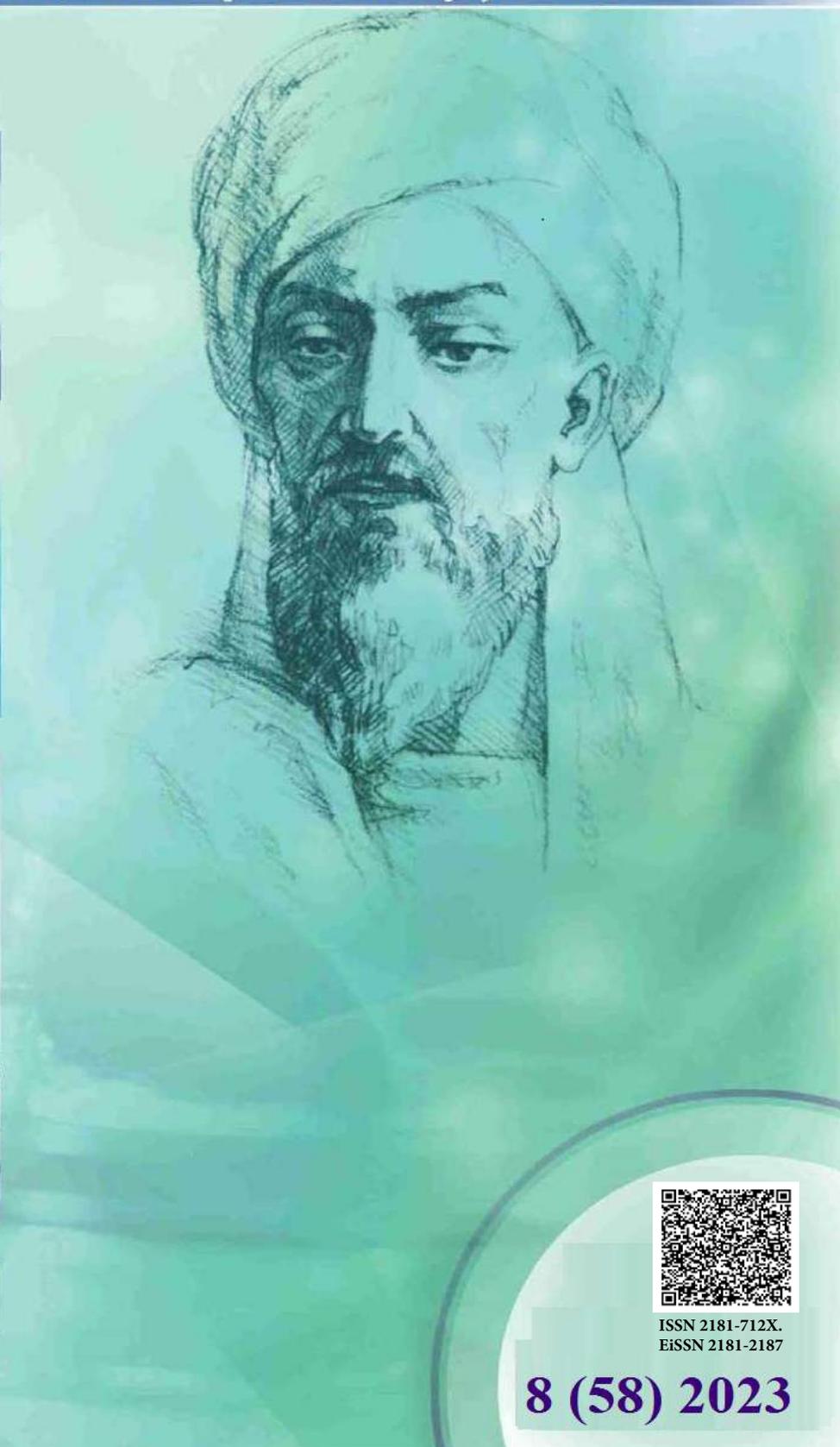
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**8 (58) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
Н.Н. ЗОЛОТОВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ШЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**8 (58)**

**2023**

*август*

Received: 20.07.2023, Accepted: 05.08.2023, Published: 10.08.2023.

УДК 575.162/575.164: 575.17+612.115.12/.13

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ ФИБРИНОГЕНА**

(обзор литературы)

Ашурова Умида Алишеровна, <https://orcid.org/0009-0002-9124-0212>  
Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна, <https://orcid.org/0009-0008-8524-910X>  
Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна <https://orcid.org/0009-0006-7301-2936>

Ташкентская Медицинская Академия (ТМА) Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул.  
Фароби 2, тел: +99878 1507825, E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ **Резюме**

*В данной статье освещаются вопросы генетических мутаций гена фибриногена, генетическая структура и клинические проявления.*

*Ключевые слова: клинические проявления, генетические дефекты, наследственные нарушениях фибриногена, дисфибриногенемия, афибриногенемия, гипофибриногенемия*

**CLINICAL FEATURES AND GENETIC DEFECT IN PATIENTS WITH CONGENITAL  
FIBRINOGEN DISORDERS (literature review)**

Ashurova Umida Alisherovna, <https://orcid.org/0009-0002-9124-0212>  
Nazhmudinova Dilbar Kamaritdinovna, <https://orcid.org/0009-0008-8524-910X>  
Abdullaeva Lagiya Mirzattullaevna <https://orcid.org/0009-0006-7301-2936>

Tashkent Medical Academy 100109, Tashkent, Uzbekistan Farabi Street 2. Tel: +99878 1507825; E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ **Resume**

*The review article highlights the issues of genetic mutations of the fibrinogen gene, gene structure and clinical features.*

*Keywords: clinical manifestations, genetic defects, hereditary disorders of fibrinogen, dysfibrinogenemia, afibrinogenemia, hypofibrinogenemia*

**FIBRINOGENNING IRSIY KASALLIKLARIDA KLINIK KO'RINISHLAR VA GENETIK  
NUQSONLAR (adabiyot sharhi)**

Ashurova Umida Alisherovna, <https://orcid.org/0009-0002-9124-0212>  
Nazhmudinova Dilbar Kamaritdinovna, <https://orcid.org/0009-0008-8524-910X>  
Abdullaeva Lagiya Mirzattullaevna <https://orcid.org/0009-0006-7301-2936>

Toshkent tibbiyot akademiyasi, 100109 Toshkent, O'zbekiston Farobiy ko'chasi 2,  
Tel: +998781507825 E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ **Rezyume**

*Ushbu maqolada fibrinogen genining genetik mutatsiyalari, genetik tuzilishi va klinik ko'rinishlari masalalari yoritilgan.*

*Kalit so'zlar: klinik ko'rinishlar, irsiy nuqsonlar, fibrinogenning irsiy kasalliklari, disfibrinogenemiya, afibrinogenemiya, gipofibrinogenemiya*

**Актуальность**

**В**рожденные дисфункции фибриногена (ВДФ) – это группа заболеваний, встречающихся довольно редко. Согласно клиническим проявлениям выделяют следующие формы дисфункции фибриногена: количественные изменения (афибриногенемия и

гипофибриногенемия) и качественные изменения (дисфибриногенемия и гиподисфибриногенемия) [1]. Нарушения I типа (афибриногенемия и гипофибриногенемия) влияют на количество фибриногена в кровотоке (уровень фибриногена ниже 1,5 г/л). Нарушения II типа (дисфибриногенемия и гиподисфибриногенемия) влияют на качество циркулирующего фибриногена [4].

Фибриноген представляет собой сложный гликопротеин плазмы крови с молекулярной массой 340 кДа. Структура молекулы образует гексамер, состоящий из двух наборов трех полипептидных цепей — A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ , соединенных между собой дисульфидными мостиками [1]. Зрелая молекула кодируется тремя генами: FGA, FGB и FGG, расположенными смежно по отношению друг к другу на участке хромосомы 4q23. Основная роль фибриногена в гемостазе заключается в укреплении «пробки» из тромбоцитов после чего, превращения его в нерастворимый полимер фибрина, путем расщепления тромбином фибринопептидов A и B [10]. Полимер фибрина захватывает эритроциты и тромбоциты, что приводит к образованию стабильной фибриновой бляшки, которая останавливает кровотечение на месте повреждения [2]. Врожденные дисфункции фибриногена могут влиять на качество и количество фибриногена в плазме крови [3]. Врожденная гипофибриногенемия характеризуется аномально низкими уровнями функционального и антигенного фибриногена, как правило, вследствие гетерозиготных мутаций в одном из трех генов фибриногена [4]. Фибриноген во время беременности необходим для поддержки имплантации, пролиферации и распространения трофобласта, а также для развития плаценты. Во время родов фибриноген также необходим для предотвращения чрезмерного кровотечения, вызванного отделением плаценты [31].

Многие пациенты с ВДФ, у которых наблюдается низкий уровень активности фибриногена, выявляются спонтанно с помощью рутинных тестов на коагуляцию в клинической лаборатории, так как примерно у половины таких пациентов патология протекает бессимптомно [2]. Три субъединицы фибриногена B $\beta$  (FGB), A $\alpha$  (FGA) и  $\gamma$  (FGG) кодируются геном фибриногена, которые кластеризуются в области 50 kb на 4 хромосоме человека [3]. Наиболее изученные мутации в генах FGA, FGB и FGG на протяжении многих лет были собраны в общей унифицированной мировой базе данных по фибриногену человека [4], и 47,5%, 19% и 33,5% мутаций были обнаружены в генах FGA, FGB и FGG соответственно. На сегодняшний день, в Китайской популяции зарегистрирована в общей сложности 81 мутация, в том числе 67 миссенс-мутаций, 9 мутаций сдвига рамки считывания, 4 нонсенс-мутации и 1 мутация сплайсинга от 76 пробандов в 45 семьях с выявленными ВДФ [9]. У большинства пациентов, как было отмечено ранее, гипофибриногенемия протекает бессимптомно. Парадоксально то, что по степени выраженности нарушений в фибриногене, некоторые пациенты все же страдают сильными кровотечениями и в тоже время, не защищены от тромбозов [5]. Мутации, ответственные за гипофибриногенемии, часто локализуются в последнем 8 экзоне гена FGB, кодирующем C-конец B $\beta$ -цепи [6]. Мутации в гене FGB представляют больший интерес, поскольку цепь B $\beta$  считается фактором, ограничивающим скорость в продукции гексамера фибриногена в печени [3,7]. Вследствие чего, это может привести к количественным изменениям фибриногена из-за дисфункции его секреции. Стоит отметить, что при количественных изменениях фибриногена, мутантная цепь в домене B $\beta$ C сохраняется внутри клетки и секретируются только гексамеры, содержащие нормальную цепь [18].

Ген, кодирующий A $\alpha$ -цепь фибриногена (FGA) размером 7,6 kb и состоит из 6 экзонов, ген B $\beta$ -цепи (FGB) имеет 8 экзонов и занимает область размером 8,0 kb, а ген  $\gamma$ -цепи (FGG) охватывает 8,5 kb и состоит из 10 экзонов [7]. Нормальные уровни фибриногена в крови варьируют и обычно составляют 1,8–4,2 г/л [8]. Фибриноген относится к белкам острой фазы, уровни которых повышаются в ответ на различные стрессовые ситуации, такие как повреждение тканей, воспаление и сопровождающий выброс цитокинов. Активация экспрессии фибриногена контролируется интерлейкином 6 (IL 6) и сигнальными путями синтеза глюкокортикоидов [9]. Это вызывает быстрое повышение уровня фибриногена в плазме после свертывания при кровотечении, а также поддерживает регенеративные процессы раневых повреждений [10]. Напротив, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и цитокины IL4, IL10 и IL13 являются негативными регуляторами транскрипции синтеза фибриногена [9]. Фибриноген преимущественно экспрессируется в гепатоцитах. Однако внепеченочная продукция была продемонстрирована в эпителиальных клетках легких, кишечника и шейки матки. В течение

нескольких лет обсуждался вопрос о природе биосинтеза фибриногена мегакариоцитами, но впоследствии широко распространилось мнение о том, что фибриноген, присутствующий в альфа-гранулах тромбоцитов, происходит в основном из плазмы [11]. Количественный дефицит фибриногена характеризуется сопутствующим снижением или отсутствием коагулянтной активности и иммунореактивных белков.

Полный мутационный скрининг всех трех генов фибриногена (FGA, FGB, FGG) необходим для молекулярной диагностики врожденных нарушений фибриногена [31]. Различаются два основных класса причин мутаций в данном белке: мутации, производящие аномальные белковые цепи, которые сохраняются внутри клетки, и нулевые мутации без производства белка вообще. Гипофибриногенемия обычно вызывается гетерозиготностью по всем видам данных мутаций [13].

Стоит отметить, что наиболее часто мутирующим остатком в гене FGA является участок Arg35. Один из возможных механизмов заключается в том, что Arg35 является частью сайта расщепления тромбином на N-конце  $\alpha$ -цепи фибриногена A, что оказывает прямое влияние на образование FGA. В тоже время, мутация Arg35 может также влиять на силу натяжения нитей фибрина, что поддерживает агрегацию тромбоцитов и повышает устойчивость к фибринолизу. [17, 18]. Фибринолиз — строго регулируемый процесс, начинающийся с образования фибрина и активации тканевого активатора плазминогена (t-PA) в местах связывания плазминогена. Высвобождение тканевого активатора плазминогена (t-PA) из эндотелиальных клеток приводит к превращению профермента плазминогена в плазмин [20]. Гиперфибринолиз может развиваться независимо от активации коагуляции и возникает, когда образование плазмина превышает ингибирующее действие  $\alpha$ 2-антиплазмина. Нарушается баланс между активаторами фибринолиза и их ингибиторами, что может быть следствием истощения ингибитора активации плазминогена PAI-1 [21]. По данным базы данных Human Genome Mutation Database, 15% всех миссенс-мутаций связаны с остатком аргинина в цепи ДНК [9, 10]. Замена аргинина на цистеин, приводит к потере гуанидиновой части с заменой на аргинин, тем самым меняя функции белка. Взаимодействия гуанидиновых фрагментов, такие как Н-мосты и силы Ван-дер-Ваальса, при данном процессе исчезают [11]. Ситуация аналогична для участка Arg301 в гене FGG. Было идентифицировано 34 мутации в гене FGG, и большинство из них присутствовало в регионе Arg30. Механизм, лежащий в основе мутации Arg30, заключается в повышении уровня тромбина из-за нарушения способности связывания цепочки фибриноген-тромбин и снижения фибринолиза, опосредованного тканевым активатором плазминогена, как следствие молекулярных изменений в фибрине [12]. Тромбин связывается со своим субстратом фибриногеном, через сайт узнавания фибриногена в тромбине, так называемый экзосайт 1 [16]. Сам фибриновый сгусток также обладает значительным потенциалом связывания тромба. Этот несубстратный кофактор связывания фибрина с тромбином называется антитромбин I [18]. Антитромбин I (фибрин) является важным ингибитором образования тромбина, который действует путем секвестрации тромбина в формирующемся фибриновом сгустке, а также путем снижения каталитической активности связанного с фибрином тромбина. Внутрисосудистый тромбоз может быть результатом отсутствия антитромбина I (как при афибриногенемии), за счет пониженного содержания  $\gamma$ '-цепи в плазме или нарушения связывания тромбина с фибрином, как это наблюдается при некоторых дисфибриногенемиях [19].

В ходе исследования Словенской когорты была выявлена новая нонсенс-мутация в гене FGB, приводящая к легкой гипофибриногенемии у двух неродственных пациентов [14,15]. Согласно базе данных мутаций фибриногенных генетических вариантов (<http://site.geht.org/base-fibrinogene/>), большинство причинных мутаций афибриногенемии идентифицировано в гене FGA [11]. Мутационные варианты фибриногена при гипофибриногенемии локализованы в гене FGG, и только 26,6% ответственных мутаций локализованы в гене FGB [26]. Существует несколько механизмов, которые могут привести к нарушениям синтеза фибриногена на нескольких уровнях: ДНК, РНК или белка в целом. Сообщалось о различных причинах, таких как дефект сборки, сниженный синтез, секреция или повышенная деградация внутриклеточного белка, или комбинация этих дефектов [32,33]. Врожденные количественные нарушения фибриногена чаще всего вызываются нулевыми мутациями, а также миссенс-мутациями, многие из которых сгруппированы в экзоне 8 гена FGB, кодирующем высококонсервативный C-концевой глобулярный домен фибриногена В $\beta$  [30]. Известно, что мутации в этом месте сильно

вливают на сборку и секрецию фибриногена [14]. FGA и FGG транскрибируются с обратной цепи в направлении, противоположном гену FGB. Каждый ген отдельно транскрибируется и транслируется с образованием зарождающихся полипептидов из 644 аминокислот (A $\alpha$ ), 491 аминокислоты (B $\beta$ ) и 437 аминокислот ( $\gamma$ ). Альтернативный сплайсинг FGA дает минорную удлиненную изоформу (A $\alpha$ -E), тогда как альтернативный сплайсинг FGG дает  $\gamma$ '-изоформу. Скорость катаболизма составляет 25% в сутки [23]. Помимо фибриногена плазмы, кровь содержит интернализированный (интернализация от лат. *interims* — внутренний, процесс освоения внешних структур, в результате которого они становятся внутренними регуляторами) внутриклеточный пул фибриногена, который хранится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. И мегакариоциты, и тромбоциты способны интернализировать фибриноген плазмы через рецептор гликопротеина фибриногена IIb/IIIa (GpIIb-IIIa,  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) [24]. Превращение фибриногена в фибриновый сгусток [15,16] происходит в три отдельные фазы: образуются мономеры фибрина, (2) самосборка единиц фибрина с образованием организованной полимерной структуры, и (3) ковалентное сшивание фибрина фактором XIIIa [26, 37].

Дисфибриногенемии и гиподисфибриногенемии обычно связаны с аутосомно-доминантным наследованием, вызванным гетерозиготностью по миссенс-мутациям в кодирующей области одного из трех генов фибриногена, и поэтому они встречаются чаще, чем нарушения типа I. Дисфибриногенемия впервые была зарегистрирована в 1958 году и на сегодняшний день зарегистрировано более 500 случаев. Дисфибриногенемия обычно выявляется случайно из-за отклонений от нормы коагулограммы или потому, что в семье ранее был обнаружен случай данной патологии [1-4]. Однако, отмечалось ранее, у некоторых пациентов могут наблюдаться кровотечения, тромбоэмболические осложнения или и то, и другое. Исследование более 260 случаев дисфибриногенемии показало, что у 55 % больных не было клинических осложнений, у 25 % имелись кровотечения, у 20 % — склонность к тромбозам, преимущественно венозным после операции или в послеродовом периоде [22]. Два механизма могут объяснить большинство случаев тромбоза, связанного с дисфибриногенемией: аномальный фибриноген не может связывать тромбин, что приводит к повышению уровня тромбина, аномальный фибриноген образует фибриновый сгусток, устойчивый к деградации под действием плазмина. В недавних исследованиях, была отмечена высокая распространенность дисфибриногенемии среди пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией [38]. Женщины с дисфибриногенемией в большинстве представленных клинических случаях, страдают от самопроизвольных абортов, привычного невынашивания и послеродового кровотечения.

Как было уже отмечено, у большинства пациентов гиподисфибриногенемия диагностируется случайно во время рутинного скрининга коагулограммы [1]. Большинство эпизодов кровотечения манифестируют при травмах или хирургических вмешательствах [16]. Беременность и роды являются ситуациями высокого риска у женщин с гиподисфибриногенемией, с повышенным риском выкидыша, метроррагии и отслойки плаценты [17]. Заместительная терапия фибриногеном эффективна при лечении острого кровотечения или предотвращении геморрагических осложнений [18,19]. Действительно, в отличие от дисфибриногенемии и гиподисфибриногенемии, при гиподисфибриногенемии в кровотоке отсутствует вариант мутантного фибриногена, поэтому различия в свойствах сгустка не связаны с мутацией фибриногена [23,25]. Однако другие белки или распространенные полиморфизмы, такие как FXIII Val34Leu, могут влиять на фибринолиз, который связан со снижением его скорости [24]. С другой стороны, скорость фибринолиза коррелирует с концентрацией фибриногена [25]. В литературе описано пять гетерозиготных нонсенс-мутаций, связанных с гиподисфибриногенемией, в С-концевых доменах В $\beta$ -цепи (Gln339, Gln393, Trp402, Cys407 и Trp440) [26–30], расположенных преимущественно в экзоне 8 гена FGB. В четырех генетических вариантах, фенотипическим проявлением было тяжелое кровотечение, подобное обычно наблюдаемому у пациентов с афибриногенемией (такое как носовое кровотечение, кровотечение из пуповины, разрыв селезенки и внутричерепные кровоизлияния). Пациенты с нонсенс-мутацией в С-концевом домене В $\beta$ -цепи имели умеренную гиподисфибриногенемию, у четырех пациентов с нонсенс-мутацией В $\beta$  Gln393 также была обнаружена умеренная гиподисфибриногенемия [27]. Помимо симптомов кровотечения у пациентки с мутацией В $\beta$  Cys407 также сообщалось об осложнениях беременности (привычное невынашивание беременности в I триместре) [30]. Белковое моделирование в лабораторных условиях позволяет лучше понять молекулярную

аномалию, лежащую в основе дефекта фибриногена [28]. С помощью моделирования было выявлено, что новая нонсенс-мутация приведет к изменениям во вторичной структуре молекулы с потерей трех структур  $\beta$ -листов (Gly420-Trp422, Trp444-Ser446, Lys449-Phe457). Также предполагается, что некоторые водородные связи внутри молекулы будут затронуты, особенно те, которые связаны с отсутствующими аминокислотами и окружающими остатками (например, между Arg448 и Glu315 или Trp416 или между Trp445 и Trp317) [34]. Все эти мутации расположены на глобулярном С-конце В $\beta$ -цепей гена FGB. Домен  $\beta$ C играет ключевую роль в контроле секреции фибриногена [31]. В своем исследовании Vu et al. показали, что делеция более семи остатков с С-конца В $\beta$  цепи приводит к ингибированию секреции фибриногена используя модельную систему трансфицированных клеток. Собраный мутантный фибриноген был обнаружен внутри клеточных экстрактов, но не в среде удерживания мутантного гексамера. Большая степень укорочения предполагает повышенную нестабильность этих укороченных цепей [35]. В целом эти результаты свидетельствуют о том, что секреция фибриногена В $\beta$  Trp444Ter также предотвращается механизмом контроля качества эндоплазматического ретикулума, соответствующим наблюдаемому фенотипу, то есть легкой гипофибриногемии, когда мутация находится в гетерозиготности [38,39].

В описанных случаях, даже низкие уровни мутантного фибриногена могут способствовать гиперкоагуляции, влияя на свойства фибринового сгустка, такие как фибринолиз [36]. В литературе описаны случаи тромбоза у больных с врожденными количественными нарушениями фибриногена, которым вводили концентрат фибриногена. В исследованиях Reuvandi et al. группой ученых было установлено, что при дефиците фибриногена существует сильная связь между активностью преобразования фибриногена в фибрин и клиническим фенотипом кровотечения, несмотря на то, что корреляции между генотипом и фенотипом установить трудно. Кроме того, некоторые мутации могут усиливать склонность к кровотечениям, в то время как другие могут предрасполагать к тромбозам [25]. В литературе сообщалось о пяти генетически детерминированных вариантах дисфибриногемии, связанных с тромбофилией и различными по патогенности механизмам, которые представлены: структурными изменениями в фибриновой сети, повышении уровня тромбина, из-за нарушения связывания фибриногена, снижении фибринолиза в результате нарушения связывания тканевого активатора плазминогена или плазминогена с дисфункциональным фибриногеном [23].

Однако, в отличие от афибриногемии, клиническая картина у пациенток с дисфибриногемией сильно варьирует [30]. Ведение акушерских проблем должно быть индивидуальным в соответствии с клиническим фенотипом мутации гена фибриногена. Генетические данные могут помочь лучше предсказать риск тяжести кровотечения и тромбоза [10].

Несмотря на большое количество информации об эпидемиологии и генетике наследственных нарушений фибриногена, которая позволяет нам лучше понять аномалии в молекулярной структуре фибриногена и более точно определить клинические проявления этих нарушений, прогнозы относительно отдельных фенотипических проявлений вследствие вышеуказанных мутаций остаются неопределенными [1-10]. Врожденные аномалии фибриногена имеют огромное разнообразие по экспрессивности и пенетрантности. Клинический фенотип больных с гипофибриногемией весьма неоднороден. При гипофибриногемии у некоторых пациентов наблюдаются значительные эпизоды кровотечения, у других могут возникать незначительные кровотечения, в то время как некоторые остаются бессимптомными всю свою жизнь [35-39].

Интересен факт того, что при заболеваниях с тенденцией к кровотечениям сообщалось о тромботических явлениях. У некоторых пациентов с гипофибриногемией развивается венозный или артериальный тромбоз при наличии или отсутствии заместительной терапии фибриногеном. Тромбоз и акушерские осложнения также возникают у пациенток с гипофибриногемией и их лечение требует мультидисциплинарного подхода [13].

### Заключение

Более точное определение изменений молекулярной структуры, свойств и количества фибриногена и их связи с клиническим фенотипом поможет врачам лучше понять патофизиологию дефекта и прогнозировать клиническое проявление того или иного молекулярного отклонения в будущем. Поскольку ВДФ находится в группе редких заболеваний, в научной литературе недостаточно информации для точного изучения того, как будет проявляться данная патология.

Проявится ли ВДФ в виде кровотечения или тромбоза зависит от различных экзогенных и эндогенных факторов риска [36]. Необходимо более глубокое комплексное научное исследование в данном направлении.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Amri Y., Dabboubi R., Mghaieth F., Zili M., Messaoud T., Casini A., de Moerloose P., Toumi N.H. Molecular characterization of two hypofibrinogenemic patients associated with a novel FGG IVS6+23T>A substitution and a previously reported FGB IVS6-10\_16delTTTG deletion. //Haemophilia 2020;26:86-96.
2. Asselta R., Platè M., Robusto M. et al. Clinical and molecular characterisation of 21 patients affected by quantitative fibrinogen deficiency. //Thromb Haemost 2015;113(03):567-576.
3. Aung N.N., Kennedy, H., Faed, J.M., Brennan, S.O. Novel Heterozygous B $\beta$  (c.1311T>A) Mutation (Fibrinogen St Kilda) Associated with Recurrent Pregnancy Loss. //Pathology 2015;47:583-585.
4. Casini A., Blondon M., Tintillier V., Goodyer M., Sezgin M.E., Gunes A.M., Hanss M., De Moerloose P., Neerman Arbez M. Mutational Epidemiology of Congenital Fibrinogen Disorders. //Thromb. Haemost. 2018;118:1867-1874.
5. Casini A., de Moerloose P. Fibrinogen concentrates in hereditary fibrinogen disorders: Past, present and future. //Haemophilia 2020;26:25-32.
6. Casini A., Undas A., Palla R., Thachil. J de Moerloose P. Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: Communication from the SSC of the ISTH. // J. Thromb. Haemost. 2018;16:1887-1890.
7. Casini A., Vilar R., Beauverd Y., Aslan D., Devreese K., Mondelaers V., Alberio L., Gubert C., De Moerloose P., Neerman-Arbez M. Protein modelling to understand FGB mutations leading to congenital hypofibrinogenaemia. //Haemophilia 2017;23:583-589.
8. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. // Blood Rev. 2015;29:17-24.
9. Cronj H.T., Nienaber-Rousseau C., Zandberg L., Chikowore T., Lange Z., van Zyl T., Pieters, M. Candidate gene analysis of the fibrinogen phenotype reveals the importance of polygenic co-regulation. // Matrix Biol. 2016;60:16-26.
10. Fernández-Cadenas I, Penalba A, Boada C, et al. Exome sequencing and clot lysis experiments demonstrate the R458C mutation of the alpha chain of fibrinogen to be associated with impaired fibrinolysis in a family with thrombophilia. //J Atheroscler Thromb 2016;23(04):431-440.
11. Kaido T., Yoda M., Kamijo T., Taira C., Higuchi Y., Okumura N. Comparison of molecular structure and fibrin polymerization between two B $\beta$ -Chain N-terminal region fibrinogen variants, B $\beta$ p. G45C and B $\beta$ p.R74C. // Int. J. Hematol. 2020;112:331-340.
12. Kamijo T., Mukai S., Taira C., Higuchi Y., Okumura N.  $\gamma$ D318Y fibrinogen shows no fibrin polymerization due to defective "A-a" and "B-b" interactions, whereas that of  $\gamma$ K321E fibrinogen is nearly normal. // Thromb. Res. 2019;182:150-158.
13. Kattula S., Byrnes J.R., Wolberg A.S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. // Thromb. Vasc. Biol. 2017;37:13-21.
14. Korte W., Poon M.C., Iorio A., Makris M. Thrombosis in Inherited Fibrinogen Disorders. // Transfus. Med. Hemother. 2017;44:70-76.
15. Mukaddam A., Patil R., Jadli A., Chandrakala S., Ghosh K., Shetty S. Pradoxical bleeding and thrombosis in a patient with afibrinogenemia and fibrinogen Mumbai mutation. // Am. J. Clin. Pathol. 2015;143:755-757.
16. Mukai S, Nagata K, Ikeda M, et al. Genetic analyses of novel compound heterozygous hypodysfibrinogenemia, Tsukuba I: FGG c.1129p62\_65 del AATA and FGG c.1299p4 del A. //Thromb Res 2016;148:111-117.
17. Nagler M, Kremer Hovinga JA, Alberio L, et al. Thromboembolism in patients with congenital afibrinogenaemia. Long-term observational data and systematic review. // Thromb Haemost. 2016;116(4):722-732.
18. Naz A., Biswas A., Khan T.N., Goodeve A., Ahmed N., Saqlain N., Ahmed S., Ujjan I.D., Shamsi T.S., Oldenburg J. Identification of novel mutations in congenital afibrinogenemia patients and molecular modeling of missense mutations in Pakistani population. // Thromb. J. 2017;15:24.
19. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders. // Semin Thromb Hemost 2016;42(04):356-365.

20. Neerman-Arbez M., Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen // Levels. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:192.
21. Nia H., Wu X., Bao B., Xia Z., Tan D. Cortical venous thrombosis, multiple cortical infarctions, and vaginal bleeding in a Chinese family with hypofibrinogenemia caused by FGG mutation c.1019C>T: A case report. *Neurol. // Sci.* 2020;41:2299-2301.
22. Palla R., Peyvandi F., Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. // *Blood.* 2015;125(13):2052-2061.
23. Paraboschi EM, Duga S, Asselta R. Fibrinogen as a pleiotropic protein causing human diseases: the mutational burden of A $\alpha$ , B $\beta$ , and  $\gamma$  chains. // *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2711-2726.
24. Peng H.T., Nascimento B., Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. // *BioMed Res. Int.* 2018;1-24.
25. Peyvandi F., Palla R., Menegatti M. et al. European network of rare bleeding disorders group. coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the european network of rare bleeding disorders. // *J Thromb Haemost.* 2012;10:615-621.
26. Pinney J.H., Lachmann H.J., Sattianayagam P.T. et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. // *Am J Transplant* 2013;13(2):433-441.
27. Rottenstreich A., Lask A., Schliamser L., Zivelin A., Seligsohn U., Kalish Y. Thromboembolic Events in Patients With Severe Inherited Fibrinogen Deficiency. // *J. Thromb. Thrombolysis* 2016;42:261-266.
28. Simurda T., Asselta R., Zolkova J., Brunclikova M., Dobrotova M., Kolkova Z., Loderer D., Skornova I., Hudecek J., Lasabova Z., et al. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. // *Diagnostics* 2021;11:21-40.
29. Simurda T., Casini A., Stasko J., Hudecek J., Skornova I., Vilar R., Neerman-Arbez M., Kubisz P. Perioperative Management of a Severe Congenital Hypofibrinogenemia With Thrombotic Phenotype. // *Thromb. Res.* 2020;188:1-4.
30. Simurda T., Zolkova J., Snahnicanova Z., Loderer D., Skornova I., Sokol J., Hudecek J., Stasko J., Lasabova Z., Kubisz P. Identification of Two Novel Fibrinogen B $\beta$  Chain Mutations in Two Slovak Families with Quantitative Fibrinogen Disorders. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:100.
31. Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. // *Br J Haematol* 2017;179(03):363-376.
32. Smith N., Bornikova L., Noetzli L., Guglielmone H., Minoldo S., Backos D., Ms, L.J., Thornburg C., Escobar M., White-Adams T.C., et al. Identification and characterization of novel mutations implicated in congenital fibrinogen disorders. *Res. Pr. // Thromb. Haemost.* 2018;2:800-811.
33. Soares A.W., Maia M., Santo J.E., Costa A.P., Pereir A., Catarino C. Hypofibrinogenemia: A case of spontaneous bleeding and central venous thrombosis in the same lifetime. // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020;7:001424.
34. Tiscia L.G., Margaglione M. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital // Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1597.
35. Valiton V, Hugon-Rodin J, Fontana P, Neerman-Arbez M, Casini A. Obstetrical and postpartum complications in women with hereditary fibrinogen disorders: a systematic literature review. // *Haemophilia.* 2019;25(5):747-754.
36. Vilar R., Fish R.J., Casini A., Neerman-Arbez M. Fibrin(ogen) in human disease: Both friend and foe. // *Haematologica* 2020;105:284-296.
37. Wang Y, Zhang ZH, Wang LL, et al. A pedigree of congenital dysfibrinogenemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(4):311-313.
38. Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R., Heer F.T., de Beer T.A.P., Rempfer C., Bordoli L. et al. SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes. // *Nucleic Acids Res.* 2018;46:296-303.
39. Weisel J.W., Litvinov R. Fibrin Formation, Structure and Properties. // *Subcell. Biochem.* 2017;82:405-456.
40. Zdziarska J, Wypasek E, Iwaniec T, Vilar R, Neerman-Arbez M, Undas A. Afibrinogenemia caused by a novel homozygous missense mutation, FGB p.Cys241Tyr, in a male patient with recurrent intracranial bleeding: case report and review of literature. // *Haemophilia.* 2021;27(1):26-32.

**Поступила 20.07.2023**