

Дефицит XIII фактора – там, где мы можем спасти

Д.Б. Флоринский¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Полетаев¹, Д.В. Фёдорова¹,
Е.А. Серёгина^{1,2}, Е.В. Урсулёнок³, О.П. Толмачева³, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»;

Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30; ³ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664022, Иркутск, бул. Гагарина, 4

Контактные данные: Дмитрий Борисович Флоринский dmitriy.florinsky@fccho-moscow.ru

Дефицит XIII фактора является одной из редких коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 на 3 млн. Характерной чертой данного дефицита является высокая частота тяжелых кровотечений, в том числе внутримозговых кровоизлияний. Данная коагулопатия не выявляется при помощи стандартной коагулограммы, требуется прицельное исследование активности XIII фактора. Мировой практикой лечения данного геморрагического состояния является применение плазменного или рекомбинантного концентрата. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации. В нашей стране применяется криопреципитат. В данной статье описан клинический случай, диагностика и неудовлетворительные результаты терапии криопреципитатом у пациентки с диагнозом дефицита XIII фактора. Требуется скорейшая регистрация концентратов XIII фактора.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, дефицит XIII фактора, профилактика, концентрат XIII фактора, дети

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Фёдорова Д.В., Серёгина Е.А., Урсулёнок Е.В., Толмачева О.П., Жарков П.А. Дефицит XIII фактора – там, где мы можем спасти. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):90–4.

Factor XIII deficiency – where we can save

D.B. Florinsky¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Poletaev¹, D.V. Fedorova¹,
E.A. Seregina^{1,2}, E.V. Ursulenko³, O.P. Tolmacheva³, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; ³Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarin Blvd., Irkutsk, 664022, Russia

Factor XIII deficiency is one of the rare bleeding disorders with an approximate prevalence about 1 per 3 million. A characteristic feature of this deficiency is the high frequency of severe bleeding, including intracranial hemorrhages. This coagulopathy is not detected using a standard coagulation tests, measuring of factor XIII activity is required. The world practice of treating this hemorrhagic condition is the use of plasma and recombinant concentrate. These drugs are not registered in the territory of the Russian Federation. In our country, cryoprecipitate is used. This article describes the clinical case, diagnosis and unsatisfactory results of cryoprecipitate therapy in a patient with diagnosis of factor XIII deficiency. Prompt registration of the XIII factor concentrates is required.

Key words: rare bleeding disorders, factor XIII deficiency, prophylactic treatment, factor XIII concentrate, children

For citation: Florinsky D.B., Pshonkin A.V., Poletaev A.V., Fedorova D.V., Seregina E.A., Ursulenko E.V., Tolmacheva O.P., Zharkov P.A. Factor XIII deficiency – where we can save. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):90–4.

Информация об авторах

Д.Б. Флоринский: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.florinsky@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

А.В. Пшонкин: к.м.н., заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Pshonkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

А.В. Полетаев: заведующий лабораторией клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

Д.В. Фёдорова: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, младший научный сотрудник отдела исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Е.А. Серёгина: к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, стажер-исследователь Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

Е.В. Урсулёнок: врач-гематолог консультативно-диагностического центра ИГОДКБ, e-mail: ursulenko66@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5987-2343>

О.П. Толмачева: врач-гематолог онкологического отделения ИГОДКБ, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Information about the authors

D.B. Florinsky: Resident in Pediatrics Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-4555-9337

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Pshonkin@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-2057-2036, SPIN-code: 6270-4864

A.V. Poletaev: Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5209-2099, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

D.V. Fedorova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Research Associate of the Department of Hemostasis Research at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4567-1871

E.A. Seregina: Cand. of Sci. (Biol.), Research Associate Laboratory of Clinical Hemostasis of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Research Assistant Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, e-mail: elsereg@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-7534-3863, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

E.V. Ursulenko: Hematologist of Consulting and Diagnostic Center at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: ursulenko66@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-5987-2343

O.P. Tolmacheva: Hematologist of the Oncology Department at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0472-7605

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Department of Hemostasis Research of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-4384-6754, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

Д.Б. Флоринский: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

А.В. Пшонкин: выбор научной концепции статьи, научное редактирование статьи

А.В. Поletaev, Е.А. Серёгина: проведение лабораторных анализов

Д.В. Фёдорова, О.П. Толмачева, Е.В. Урсулenco: сбор и интерпретация клинических данных

П.А. Жарков: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

D.B. Florinsky: analysis of research material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing of the text of the article, composing a resume

A.V. Pshonkin: choice of scientific concept, scientific edition of the article

A.V. Poletaev, E.A. Seregina: responsible for laboratory testing

D.V. Fedorova, E.V. Ursulenko, O.P. Tolmacheva: collection and interpretation of clinical data

P.A. Zharkov: selection of topics for publication and design of the article, scientific and literary edition of the article, preparation of a list of references

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Дефицит XIII фактора (FXIII) является одной из крайне редко встречающихся коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 случая на 3 млн [1]. FXIII (фибрин-стабилизирующий фактор) является про-гамма-транслугтаминазой, которая циркулирует в плазме в виде гетеротетрамера (FXIII-A2B2), состоящего из 2 субъединиц носителей (FXIII-B2) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A2) [2]. Данный пептид представлен в большом количестве клеток, в том числе в тромбоцитах, мегакариоцитах, моноцитах. Кроме основной функции, участия в каскаде свертывания, FXIII играет важную роль в ангиогенезе, заживлении ран, костном метаболизме, а также сохранении беременности и кардиопротекции [3]. Основной функцией FXIII является ковалентное связывание нитей фибрина и, таким образом, стабилизация фибринового сгустка. Активация фибрин-стабилизирующего фактора вызывается тромбином, а также ионами кальция и фибрином [4]. Период полужизни составляет 9–12 дней. Ген, ответственный за А-субъединицу, расположен на 6-й хромосоме, занимает участок в 160 кб и содержит 15 экзо-

нов, разделенных 14 интронами, ген, ответственный за В-субъединицу, расположен на 1-й хромосоме, занимает участок в 28 кб и содержит 12 экзонов, разделенных 11 интронами [5].

Клиническая картина

Клинические проявления данного дефицита крайне гетерогенны. При тяжелом дефиците фактора характерны кровотечения, обнаруживающиеся в неонатальном периоде: кровотечение из пуповинного остатка, внутримышечные гематомы, кровотечения в суставы. Достаточно высокой является частота внутричерепных кровоизлияний, около 30 %, которые являются основной причиной смерти и инвалидизации пациентов [6]. Особенностью дефицита FXIII служит наличие корреляции между активностью фактора и выраженностью кровотечения: чем ниже активность, тем более выражен геморрагический синдром. Также одним из отличительных признаков являются не только гематологические проявления, но и длительное заживление ран, дефектное формирование рубцовой ткани, а также повторные эпизоды невынашивания беременности у женщин [7].

Диагностика

Отличительной особенностью дефицита FXIII является то, что данная патология не оказывает влияния на показатели стандартных коагулологических тестов. Требуется определение активности и антигена FXIII в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу. В зависимости от соотношения активности антигена FXIII-A и FXIII-B различают 3 типа дефицита: I тип – когда имеется снижение активности FXIII вследствие малого количества антигена А-субъединицы; II тип – когда антигена А-субъединицы достаточное количество, но он функционально неактивен и III тип – когда имеется снижение активности FXIII за счет малого количества В-субъединицы [8]. Такая достаточно трудоемкая классификация требуется для подбора нужного концентрата.

Около 95 % всех мутаций находятся в А-субъединице [9].

Основой лечения является применение концентратов FXIII, также возможно использование криопреципитата и в крайнем случае – свежезамороженной плазмы (СЗП). Учитывая выраженность геморрагических проявлений и высокую вероятность жизнеугрожающих кровотечений, рекомендовано следующее.

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FXIII показано проведение терапии криопреципитатом 1 доза на 10 кг, в случае его отсутствия – СЗП в дозе 15–25 мл/кг [10, 11]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание в нем фибриногена примерно в 3 раза выше, чем в СЗП, соответственно и объем, требующийся для инфузии, будет в 3 раза меньше [12].

Всем пациентам с активностью FXIII < 1 % требуется обязательное профилактическое лечение. У больных с активностью FXIII от 1 до 5 % при условии тяжелых кровотечений также настоятельно рекомендуется профилактика [10]. Цель профилактики – добиться повышения активности фактора выше 5 %, что позволяет избежать жизнеугрожающих, в особенности внутричерепных, кровотечений [13]. Для профилактики используются криопреципитат 1 доза на 10 кг каждые 4–6 нед, либо СЗП 15–25 мл/кг каждые 4–6 нед [10].

У пациентов с дефицитом FXIII возможно образование ингибиторов, что может сильно повлиять на терапию. Протоколов лечения ингибиторной формы на данный момент не существует [14].

Для предотвращения невынашивания беременности показана обязательная профилактическая терапия, призванная поддерживать активность FXIII выше 5–10 % на протяжении всей беременности, при этом требуются более частые инфузии концентрата – еженедельно [15].

На данный момент в мире существуют 2 вида концентратов: плазменный и рекомбинантный. Преимущество плазменного концентрата заключается в том, что он содержит и А-, и В-субъединицы – таким образом он подходит всем пациентам с дефицитом FXIII. Рекомбинантный концентрат разработан для пациентов с дефектом А-субъединицы, который составляет около 95 % всех случаев снижения активности FXIII [16, 17]. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации [18].

Цель данной работы – описание клинического наблюдения пациента с дефицитом FXIII, длительность и трудность диагностики, а также тяжелые последствия отсутствия возможностей профилактического лечения.

Клиническое наблюдение

На базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России наблюдается пациентка с установленным диагнозом дефицита FXIII.

Девочка впервые обратилась в наш Центр в возрасте 9 лет с жалобами на эпизоды внутричерепных кровоизлияний, легкое появление экхимозов, гематом, длительные кровотечения после удаления зубов. Наследственный анамнез по геморрагическим болезням не отягощен.

При рождении у девочки была выявлена крупная кефалогематома, не потребовавшая терапии. В июне 2012 г. после внутримышечных инъекций ноотропного препарата (возраст ребенка на тот момент – 3 месяца) образовалась гематома ягодичной области с компрессией седалищного нерва, потребовавшая дренирования. Изменений в скрининговой коагулограмме не было, активность фактора Виллебранда в пределах нормы. В возрасте 2 лет при обследовании по месту жительства установлен дефицит FXIII (активность – 3 %). Далее отмечалось легкое появление крупных гематом, кровотечения при незначительных травмах десен (вплоть до анемизации). В 2018 г. в возрасте 6 лет проведено удаление кариозных зубов в условиях стационара (после трансфузии СЗП), которое осложнилось развитием обильного кровотечения. В возрасте 7 лет – внезапное развитие интенсивной головной боли, рвота, заподозрен менингоэнцефалит. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга: выявлена внутримозговая

Таблица 1. Классификация дефицита FXIII [8]

Table 1. FXIII deficiency classification [8]

Дефицит Deficit	Активность FXIII в плазме Plasma activity of FXIII	Антиген FXIII- A2B2 в плазме Plasma FXIII-A2B2 antigen	Антиген FXIII-A в плазме Plasma FXIII-A antigen	Антиген FXIII-B в плазме Plasma FXIII-B antigen	Активность FXIII на тромбоцитах FXIII activity on platelets	Антиген FXIII-A на тромбоцитах FXIII-A antigen on platelets
FXIII-A Type I	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	> 30 %	↓↓↓	↓↓↓
FXIII-A Type II	↓↓↓	↓-N	↓-N	> 30 %	↓↓↓	↓-N
FXIII-B	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	N	N

гематома теменно-затылочной области с прорывом в задний рог левого бокового желудочка, без признаков вклинения. Получала СЗП и аминокaproновую кислоту. В возрасте 9 лет повторный эпизод сильной головной боли, по данным КТ – внутримозговая гематома лобной доли справа с прорывом крови в передний рог правого бокового желудочка. После второго эпизода внутримозгового кровоизлияния проведена заочная консультация в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано начало профилактического лечения криопреципитатом (1 раз в 3–4 нед). После начала профилактического лечения по месту жительства девочка приехала в наш Центр для исследования фармакокинетики FXIII и подбора необходимой дозы криопреципитата.

При обследовании в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были получены следующие лабораторные данные. В общем анализе крови: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $4,36 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $303 \times 10^9/л$, лейкоциты – $8,24 \times 10^9/л$. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время – 30,7 с (норма – 25,1–36,5 с), фибриноген – 2,85 г/л (норма – 2–3,93 г/л), протромбин по Квику – 75 % (норма – 70–120 %), тромбиновое время – 22,6 с (норма – 15,8–24,9 с), Международное нормализованное отношение – 1,2 (норма – 0,8–1,2). Антиген FXIII – 1,5 %. По данным генетического тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS) была обнаружена гомозиготная мутация в гене F13A1 с.2045G>A, транскрипт NM_000129.4 ENST00000264870.8, геном chr6:6151813C>T, белок с.2045G>A, Ex 14, тип варианта миссенс/сайт сплайсинга, трактуемая как патогенная. Учитывая низкое количество фактора, с заместительной целью была выполнена трансфузия 10 доз криопреципитата (2 дозы на 10 кг массы тела) – перенесла без нежелательных реакций. После переливания была оценена фармакокинетика FXIII (табл. 2).

Таблица 2. Остаточный антиген FXIII после инфузии криопреципитата 2 дозы/10 кг [1]

Table 2. FXIII antigen after cryoprecipitate infusion 2 doses/10 kg [1]

Время после трансфузии криопреципитата, ч Time after cryoprecipitate transfusion, hours	Остаточный антиген FXIII, % Residual antigen of FXIII, %
До трансфузии криопреципитата Before transfusion	1,5
Через 30 мин после трансфузии 30 minutes after transfusion	26,4
Через 48 ч после трансфузии 48 hours after transfusion	22,8
Через 120 ч после трансфузии 120 hours after transfusion	15,2
Через 168 ч после трансфузии 168 hours after transfusion	13,3

Через 7 сут выполнена повторная трансфузия криопреципитата 10 доз – на этом фоне уровень антигена FXIII через 30 мин от трансфузии составил 41,6 %. На основании полученных данных фармакокинетики назначена профилактическая терапия криопреципитатом

10 доз каждые 2 нед в целях поддержания активности дефицитного фактора выше 5 %.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует выраженность геморрагических проявлений дефицита FXIII, а также высокую частоту и интенсивность внутрочерепных кровоизлияний. Особенностью данного дефицита является высокая частота тяжелых кровотечений: кровотечения из пуповинного остатка случаются в среднем у 80 % новорожденных, внутрочерепные кровоизлияния достигают 30 %, единственной общепризнанной мерой профилактики внутрочерепных кровотечений служит профилактическая терапия в целях поддержания активности FXIII выше 5 %. Данная мера позволяет избежать тяжелых неврологических осложнений и добиться удовлетворительного качества жизни [2]. На данный момент существуют несколько возможностей заместительной терапии: применение СЗП, криопреципитата или концентрата FXIII. Главным лимитирующим фактором применения первых 2 вариантов является тот факт, что как плазма, так и криопреципитат не стандартизированы по содержащимся в них факторам [12]. Таким образом, процесс подбора адекватной дозы становится зачастую крайне сложным, а ожидаемая активность дефицитного фактора – трудно прогнозируемой. Также применение криопреципитата связано со следующими рисками: вероятность инфицирования вирусом иммунодефицита человека, гепатитами и другими инфекциями, передающимися через препараты крови, так как при изготовлении криопреципитата не происходит вирусинактивации, вероятность трансфузионно-зависимой циркуляторной перегрузки объемом и возможность развития трансфузионно-ассоциированного повреждения легких (TRALI-синдрома). В связи с этим криопреципитат был снят с производства в большинстве стран Западной Европы, а также в Ирландии, при этом он имеет ограниченное применение в США, Канаде, Австралии [19]. Основой лечения дефицита FXIII в развитых странах является применение его концентрата. Наиболее распространенным является плазменный концентрат, использующийся уже более двух десятков лет. По данным исследований, применение данного концентрата позволяет снизить количество спонтанных кровотечений с 2,5 до 0,3 в год, а также дает возможность постоянно поддерживать активность дефицитного фактора выше 10 % при внутривенном введении не реже чем 1 раз в 28 дней. Данный концентрат содержит как А-, так и В-субъединицы и может применяться у всех пациентов с дефицитом FXIII [20]. Минусом данного концентрата является возможность передачи инфекций, так как в производстве используется донорская плазма. Другой альтернативой является применяющийся с 2013 г. рекомбинантный концентрат rFXIII-A2, который содержит А-субъединицу и используется у пациентов с мутацией в А-субъединице FXIII. Данный концентрат хорошо переносится.

По данным клинических испытаний MENTOR-2, при его применении не происходит выработка нейтрализующих антител, число кровотечений в год на фоне профилактического лечения данным концентратом было значительно ниже в сравнении с исторической контрольной группой (0,138 и 2,91 кровотечения/пациент/год соответственно). Также данный концентрат проходил клинические испытания у больных, требующих хирургических вмешательств, где назначался профилактически в дозе 35 Ед/кг. Такой подход способствовал отсутствию значимой послеоперационной кровоточивости и не требовал дополнительных введений концентрата. По результатам данного исследования, среднее число кровотечений в год было 0,043/пациент и среднее число спонтанных кровотечений в год было 0,011/пациент. Данный концентрат с успехом применяется в большом количестве стран [20]. К сожалению, на данный момент ни один из концентратов не зарегистрирован на территории России.

По результатам фармакокинетического исследования, полученным на базе нашего Центра, хорошо видно, насколько тяжело в реальной клинической практике поддерживать адекватный уровень FXIII при терапии криопреципитатом. Учитывая, что у девочки к возрасту 9 лет случилось 2 эпизода внутримозговых кровоизлияний, ей необходима постоянная профилактическая терапия криопреципитатом, что требует частых длительных поездок в больницу и госпитализаций. Данных проблем можно было бы избежать при наличии концентрата FXIII, который может самостоятельно вводиться пациентом дома.

В целях снижения эпизодов тяжелой кровоточивости, уменьшения количества госпитализаций, возможности адекватного дозирования концентрата FXIII требуется регистрация концентратов на территории Российской Федерации и их скорейшее внедрение в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dorgalaleh A., Naderi M., Hosseini M.S., Alizadeh S., Hosseini S., Tabibian S., Eshghi P. Factor XIII deficiency in Iran: a comprehensive review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(3):323–9. doi: 10.1055/s-0034-1395350.
- Ichinose A., Hendrickson L.E., Fujikawa K., Davie E.W. Amino acid sequence of the a subunit of human factor XIII. *Biochemistry.* 1986;25(22):6900–6. doi: 10.1021/bi00370a025.
- Bakker E.N., Pisteia A., Spaan J.A., Rolf T., de Vries C.J., van Rooijen N., Candi E., VanBavel E. Flowdependent remodeling of small arteries in mice deficient for tissue-type transglutaminase possible compensation by macrophage-derived factor XIII. *Circ Res.* 2006;99(1):86–92. doi: 10.1161/01.RES.0000229657.83816.a7.
- Muszbek L., Yee V.C., Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res.* 1999;94(5):271–305. doi: 10.1016/S0049-3848(99)00023-7.
- Ichinose A., Davie E.W. Characterization of the gene for the a subunit of human factor XIII (plasma transglutaminase), a blood coagulation factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(16):5829–33. doi: 10.1073/pnas.85.16.5829.
- Muszbek L., Bagoly Z., Cairo A., Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):366–72. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283497e3e.
- Komaromi I., Bagoly Z., Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):9–20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x.
- Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R., Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1404–6. PMID: 22946956.
- Hsieh L., Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1190–200. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01857.x.
- Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., Mainwaring J., Mathias M., O'Connell N., BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167(3):304–26. doi: 10.1111/bjh.13058.
- Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev.* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
- Caudill J.S., Nichols W.L., Plumhoff E.A., Schulte S.L., Winters J.L., Gastineau D.A., Rodriguez V. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2009;49(4):765–70. PMID: 19192257.
- Lusher J., Pipe S.W., Alexander S., Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin® P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia.* 2010;16:316–21. PMID: 20017752.
- Karaman S., Akkaya E., Genc S., Bilgili F., Kendirci A.S., Tugcu D., Unuvar A., Karakas Z., Demirkol D., Bayramoglu Z., Omer B. Congenital Factor XIII Deficiency With the Presence of Inhibitor: A Case Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(1):e99–102. doi: 10.1097/MPH.0000000000001671.
- Mangla A., Hamad H., Kumar A. Factor XIII Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Oct 10. PMID: 32491399.
- Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):440–4. doi: 10.1055/s-0036-1572324.
- Carcao M., Altisent C., Castaman G., Fukutake K., Kerlin B.A., Kessler C., Lassila R., Nugent D., Oldenburg J., Garly M.L., Rosholm A., Inbal A. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):451–60. doi: 10.1055/s-0038-1624581.
- Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 20.10.2021). [State register of medicines. [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (appeal date 20.10.2021). (In Russ.)].
- Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922–34. doi: 10.1093/bja/aeu158.
- Nugent D. Corifact™/Fibrogammin® P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 2:S12-4. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70005-7. PMID: 23439001.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021. Принята в печать: 24.11.2021.

Article was received by the editorial staff: 12.11.2021. Accepted for publication: 24.11.2021.