

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63>

Редкие коагулопатии

Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дмитрий Борисович Флоринский mitia94@yandex.ru

Редкие коагулопатии включают в себя наследственные дефициты фибриногена, факторов (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXII и FV + FVIII, а также комбинированный дефицит витамина K-зависимых факторов. Какие-то из данных дефицитов являются более изученными в связи с большим числом пациентов, какие-то дефициты остаются крайне редкими, поэтому на данном этапе для них представляется достаточно сложной проблемой выработка универсального подхода к терапии и профилактике. Задачей данного обзора было оценить частоту, клиническую картину, генетическую основу, возможности и сложности диагностики данных дефицитов.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, FXII, концентраты факторов, криопреципитат, фибриноген

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):54–63.

Rare bleeding disorders

D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Rare bleeding disorders include inherited deficiencies of fibrinogen, factors (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXII, and FV + FVIII, as well as a multiple deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors. Some of these deficiencies are more studied, due to the large number of patients, some are extremely rare, so at this stage it is quite difficult for them to develop a universal approach to therapy and prophylactic treatment. The purpose of this review was to evaluate the frequency, clinical manifestations, genetic basis, possibilities and difficulties of diagnosis for these deficiencies.

Key words: rare bleeding disorders, FXII, factor concentrates, cryoprecipitate, fibrinogen

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):54–63.

Информация об авторах

Д.Б. Флоринский: врач-ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>
П.А. Жарков: д.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, врач-педиатр стационара кратковременного лечения, руководитель группы исследования гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Information about the authors

D.B. Florinskiy: Resident in Pediatrics Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>
P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist Advisory Unit, Short-Term Hospital Pediatrician, Head of the Hemostasis Research Group 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>

Вклад авторов

Д.Б. Флоринский: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи
П.А. Жарков: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, научное и литературное редактирование статьи

Authors' contributions

D.B. Florinskiy: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article
P.A. Zharkov: selection of topics for publication, design of the article, preparation of a list of references, scientific and literary edition of the article

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

Редкие коагулопатии (РК) занимают около 3–5 % всех наследственных коагулопатий, в основном имеют

аутосомно-рецессивное наследование, частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протром-

бина и фактора XIII. Распространенность РК выше в тех местах, где люди живут очень компактно и распространены близкородственные браки [1]. По данным Всемирной федерации гемофилии и национальных регистров, наблюдается следующая картина (рис. 1): дефициты FXI и FVII являются преобладающими в статистике РК с частотой 37,5 % и 26,5 % из всех РК соответственно, далее следует дефицит фибриногена (8 %), FV (9 %), FX (8 %) и FXIII (6,5 %). Комбинированный дефицит FV + FVIII (3 %) и FII (1,5 %), а также наследственный комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания встречаются гораздо реже.

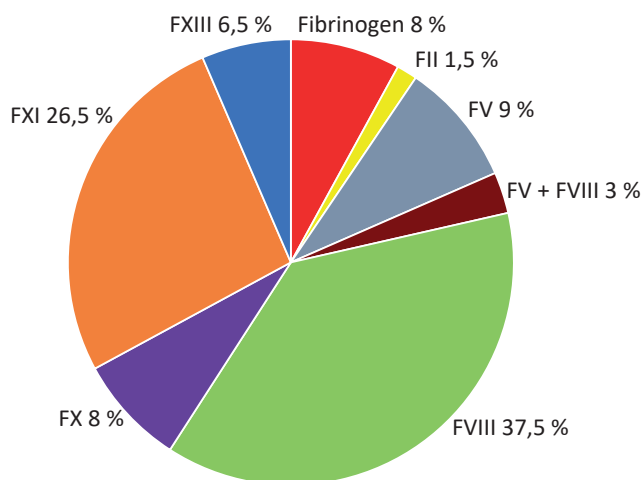


Рис. 1. Данные Всемирной организации гемофилии и английского регистра РК [2]

Fig. 1. Worldwide distribution of RBDs derived from the WFH, EN-RBD [2]

Постановка таких диагнозов требует наличия хорошей диагностической лаборатории и больших затрат. В статье рассмотрены молекулярная основа, характеристика, клиническая картина и особенности диагностики дефицита редких факторов свертывания.

Дефицит I фактора – фибриногена

Фактор I – фибриноген-гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезируемый в гепатоцитах, который циркулирует в плазме в концентрации от 1,5 до 3,5 г/л [3]. Молекулы фибриногена представляют собой структуры длиной 45 нм, которые состоят из 2 внешних D-доменов, каждый из которых соединен сегментом, «спиральной катушкой», с центральным доменом E. Молекула состоит из 2 наборов 3 полипептидных цепей, называемых $A\alpha$, $B\beta$ и γ , которые соединены вместе в N-терминале E-домена 5 симметричными дисульфидными мостиками. Период полужизни молекулы фибриногена составляет около 4 дней [3]. В дополнение к плазменному фибриногену в α -гранулах тромбоцитов содержится интрацеллюлярный пул фибриногена. Мегакариоциты и тромбоциты способны через рецепторы фибриногена гликопротеины IIb/IIIa включать в свой состав фибриноген плазмы [3].

Роль в гемостазе

Преобразование фибриногена в фибриновый сгусток происходит в 3 различных этапа: 1) ферментативное расщепление фибриногена тромбином с образованием фибриновых мономеров; 2) самокомпоновка фибриновых мономеров для формирования организованной полимерной структуры; 3) ковалентное сшивание фибрина с помощью фактора XIIIa. Тромбин связывается с фибриногеном посредством специфичного экзосайта 1 [3].

Гены фибриногена

Три гена, кодирующие фибриноген, $B\beta$ (*FGB*), $A\alpha$ (*FGA*) и γ (*FGG*) сгруппированы в области 50 килобаз на хромосоме 4. Каждый ген отдельно транскрибируется и транслируется для получения новых полипептидов из 644 аминокислот ($A\alpha$), 491 аминокислоты ($B\beta$) и 437 аминокислот (γ). Альтернативное сращивание для *FGA* производит минорную расширенную изоформу ($A\alpha$ -E), тогда как альтернативный сплайсинг *FGG* производит изоформу γ [3].

Дефицит фибриногена

Различают 2 типа дефицита фибриногена. Тип I, или количественный дефицит, – афибриногенемия или гипофибриногенемия, когда отсутствует фибриноген или же его количество снижено. Тип II – дисфибриногенемия, качественный дефект фибриногена, когда антиген фибриногена может быть снижен или он находится в пределах нормы, но при этом диспропорционально снижена его активность. Частота афибриногенемии составляет приблизительно 1 на 1 000 000 в популяции. Частота гипофибриногенемии намного выше – до 1 на 500. Дисфибриногенемия наследуется аутосомно-доминантно, в связи с этим оценить ее реальную частоту достаточно проблематично [3].

Клиническая картина

Клиническая картина достаточно вариабельна, от бессимптомного течения до тяжелых кровотечений, большинство пациентов с афибриногенемией дебютируют в неонатальном периоде с кровотечениями из пуповинного остатка, но также нередки случаи и более позднего дебюта геморрагического синдрома в виде гемартрозов, послеоперационных кровотечений, кровотечений из слизистых. Для беременных женщин с афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. Интересным представляется факт, что у некоторых пациентов с афибриногенемией наблюдается повышенный риск тромбозов. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых больных наблюдалось возрастание активации фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которое может указывать на повышенную генерацию тромбина. Как было показано в эксперименте на мышцах с дефицитом фибриногена, тромбообразование происходит очень быстро, но тромб остается нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации – возможно, данный факт также объясняет склонность к тромбозам у пациентов с афибриногенемией [4].

Пациенты с гипофибриногенемией, как правило, бессимптомны, концентрация фибриногена у них около 1 г/л, чего вполне достаточно для поддержания оптимального гемостаза и течения беременности [3].

При дисфибриногенемии проявления кровоточивости не столь часты (около 25 % больных), кровотечения наблюдаются в основном после оперативных вмешательств, травм и родов, но при этом у 20 % есть склонность к тромбозам, в основном венозным. В 50–55 % случаев дисфибриногенемия носит асимптоматический характер. Существуют 2 механизма, объясняющие склонность к тромбозам у пациентов с дисфибриногенемией. Один – аномальный фибриноген не способен адекватно связывать тромбин, в связи с чем наблюдается повышенная генерация тромбина, что приводит к тромбозу. Второй – аномальный фибриноген оказывается нечувствительным к плазмину, что приводит к нарушению лизиса сгустка и соответственно к возникновению тромбоза [3].

Диагностика

При глубоком дефиците фибриногена будет наблюдаться удлинение активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ), протромбинового (ПВ), а также тромбинового (ТВ) времени, так как отсутствует субстрат, на который действует тромбин. Стоит отдельно отметить, что клоттинговый метод определения фибриногена в коагулограмме (метод Клаусса), равно как и определение ТВ, являются сугубо функциональными тестами. Как видно из методики [4], принцип метода определения фибриногена по Клауссу основан на превращении фибриногена в фибрин под действием избытка тромбина с последующим изменением оптической плотности и перерасчетом количества фибриногена по калибровочной кривой. Таким образом, данный тест оценивает способность фибриногена выполнять свою функцию, а не прямую концентрацию (количество) фибриногена. Для количественного его определения возможно использовать исследование антигена фибриногена. Таким образом, исследование фибриногена в стандартной коагулограмме демонстрирует его функциональную активность и не может быть использовано для ответа на вопрос, имеет ли место дефицит (снижение количества) или дефект фибриногена, нарушающий его функцию. В дополнение к стандартному определению фибриногена по Клауссу рекомендуется проводить исследование рептилазного времени. Рептилаза – тромбиноподобная протеаза из яда щитомордника обыкновенного, которая способна вызывать переход фибриногена в фибрин. Рептилаза отщепляет от фибриногена только фибринопептид А, что отличает ее от действия тромбина, который кроме фибринопептида А отщепляет от фибриногена еще и фибринопептид В и активирует факторы V, VIII, XIII. Рептилаза не подавляется антитромбином, поэтому этот тест может использоваться для оценки полимеризации мономеров фибрина в присутствии гепарина. Рептилазное время будет удлинено при дисфибриногенемии [5].

Дефицит II фактора – протромбина

Фактор II – протромбин является витамин К-зависимым гликопротеином, который синтезируется в печени и имеет молекулярную массу около 70 кДа. Его концентрация в плазме составляет 100 мг в мл, а период полужизни – приблизительно 3 дня [6]. Циркулирующий протромбин – это одноцепочечный гликопротеин, состоящий из 579 остатков аминокислот. Молекула протромбина содержит 5 доменов: пропептид, гамма-карбоксиглутамин (Gla), крингл домен 1, крингл домен 2 и протеазный домен цепи А, а также каталитическую цепь В. Полное отсутствие протромбина несовместимо с жизнью, что было показано в опыте на мышах [6].

Роль в гемостазе

В присутствии ионов кальция, фактора Ха, в составе протромбиназного комплекса с фактором Va и фосфолипидами последовательно расщепляются 2 пептидные связи в протромбине с образованием тромбина, который в свою очередь расщепляет фибриноген до фибрина и способствует образованию фибринового сгустка крови. Тромбин также способствует активации тромбоцитов и FXIII, служащего одним из важнейших стабилизаторов фибринового сгустка. Кроме того, тромбин повышает стабильность сгустка, воздействуя на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. С другой стороны, связанный с тромбомодулином тромбин тормозит каскад коагуляции за счет активации протеина С, который в свою очередь инактивирует факторы VIIIa и Va, кроме того, антитромбин, кофактор гепарина II и протеаза нексин I ингибируют каталитическую активность тромбина, ограничивая таким образом чрезмерное формирование сгустка [6].

Фактор II кодируется геном молекулярной массой 21 кб, расположенным на 11p11-q12 хромосоме и содержащим 14 экзонов [6].

Дефицит II фактора

Дефицит II фактора является крайне редкой аутомно-рецессивной коагулопатией с расчетной частотой 1 на 2 000 000. Для данного дефицита характерна достаточно слабая корреляция между клинической картиной и уровнем активности фактора. Более 40 различных мутаций были идентифицированы у пациентов с дефицитом протромбина. Многие из них находятся около каталитического сайта либо локализованы в домене распознавания фибриногена. В последнее время мутации были идентифицированы также в Nap-связывающей петле и в легкой А-цепи тромбина. Большинство мутаций – это миссенс-мутации, но также есть и нонсенс-мутации, ведущие к формированию стоп-кодона и делеции нуклеотидов [6].

Клиническая картина

Гомозиготы или компаунд-гетерозиготы могут иметь проявления кровоточивости от средних до тяжелых, гетерозиготы, как правило, бессимптомны. У пациентов с тяжелой недостаточностью фактора

описаны периперационные кровотечения, кровотечения в центральную нервную систему (ЦНС), гастроинтестинальные кровотечения, кровотечения из пупочного остатка, спонтанные гематомы [6].

Диагностика

Диагностика базируется на тщательной оценке геморрагического анамнеза и на изменениях в стандартной коагулограмме: удлинении как АЧТВ, так и ПВ, далее определяются активность и антиген II фактора для установления типа, также рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики гена *FII* [6].

Дефицит V фактора

Фактор V – проакцелерин, или лабильный фактор, – гликопротеин, синтезируемый в печени, состоит из 2224 аминокислот, включая длинный сигнальный пептид (состоящий из 28 аминокислот) и материнский одноцепочечный полипептид (состоящий из 2196 аминокислот). Период полужизни фактора V около 16–36 ч [7].

Роль в гемостазе

Приблизительно 80 % FV крови циркулирует в плазме в концентрации около 20 нМ (7 мкмоль/мл), остальные 20 % хранятся в альфа-гранулах тромбоцитов (4600–14 000 молекул FV на 1 клетку). Плазматический FV синтезируется гепатоцитами и состоит из одноцепочечного прокофактора 330 кДа; тромбоцитарный же FV частично синтезируется мегакариоцитами, частично поглощается из плазмы при помощи эндоцитоза. Выход FV из тромбоцитов при активации ответственен за локальное повышение кофактора и быстрое формирование протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов. Переход V фактора в Va фактор происходит при участии Ха фактора и тромбина. После активации фактор Va формирует комплекс с Ca^{2+} и активированным X фактором на фосфолипидной мембране, который ускоряет скорость активации протромбина в 300 000 раз. Обратная регуляция прокоагулянтной активности активированного фактора V осуществляется при помощи активированного протеина С. При разрушении фактора Va происходит образование антикоагулянтного протеина (FVас), который является кофактором для активированного протеина С. Таким образом, фактор V играет роль регулятора между свертывающей и противосвертывающей системами [7].

Ген фактора V, выделенный в 1992 г., находится на хромосоме 1q23 и состоит из 25 экзонов, охватывающих хромосомную область около 80 kb [7].

Дефицит V фактора является РК с расчетной частотой 1 на 1 000 000. Механизм наследования – аутосомно-рецессивный. Более 150 различных мутаций, включая миссенс-, нонсенс-мутации, а также мутации сдвига рамки считывания или сайта сплайсинга, выявлены в гене *F5*. Полное отсутствие фактора V несовместимо с жизнью, что было показано в эксперименте на мышах [7]. Клиническая картина дефицита V фактора представлена в основном кровотечениями со слизи-

стых, носовыми кровотечениями, продолжительными посттравматическими кровотечениями, при этом кровотечения в суставы, мышцы и ЦНС встречаются достаточно редко [1]. Симптомы кровоточивости более выражены у пациентов с активностью фактора ниже 10 %, тогда как больные с активностью фактора выше 10 % имеют менее выраженные проявления либо они не наблюдаются вообще. В обзоре клинических проявлений данного дефицита [7] отмечается, что геморрагический синдром более выражен у пациентов с дефицитом тромбоцитарного фактора V, при этом у больных с активностью плазменного фактора V менее 1 %, но с достаточной активностью и антигеном тромбоцитарного фактора V отмечается лишь слабовыраженный геморрагический синдром. Как предполагают авторы, уровень тромбоцитарного фактора V позволяет обеспечить достаточную генерацию тромбина и предотвратить кровотечение. Для определения тактики терапии (преимущественно свежезамороженной плазмой или тромбоцитарным концентратом) может иметь значение определение активности не только плазменного, но и тромбоцитарного фактора V [7].

Диагностика

Заподозрить дефицит V фактора возможно по сочетанному удлинению АЧТВ и ПВ (так как возможен сочетанный дефицит факторов V и VIII, обязательно определение активности VIII фактора), далее исследуется активность фактора в плазме и тромбоцитах и его антиген, а также возможно проведение генетического анализа в целях поиска мутаций в гене *F5* [7].

Дефицит VII фактора

Фактор VII – проконвертин является витамин К-зависимым гликопротеином и содержит 406 аминокислот с молекулярной массой 50 кДа. FVII циркулирует в плазме в 2 формах – в виде одноцепочечного неактивного профермента с концентрацией 10 нмоль/л и намного меньшего количества (10–110 пмоль/л) активной двухцепочечной формы. Фактор VII синтезируется исключительно печенью и имеет очень короткий период полужизни – 4–6 ч [8].

Роль в гемостазе

Повреждение стенки сосуда приводит к связыванию тканевого фактора (ТФ) с фактором VII – последовательность событий, которая инициирует коагуляционный каскад и, в конечном счете, приводит к массивной генерации тромбина в месте повреждения. ТФ и фактор VIIa активируют через каскад реакций IX, X и XI факторы, что приводит к формированию фибринового сгустка. Активированные факторы Ха, VIIa, IIa, XIIa и особенно IXa в комплексе с фосфолипидами способны активировать VII фактор. Самый важный физиологический ингибитор комплекса ТФ–FVII – ингибитор пути ТФ [8].

Ген фактора VII охватывает приблизительно 12 kb ДНК, состоит из 9 экзонов и расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q34) приблизительно на расстоянии 2,8 kb выше по отношению к гену фактора X [8].

Дефицит VII фактора является наиболее распространенной коагулопатией из редких наследственных дефицитов факторов свертывания с расчетной частотой встречаемости от 1 на 300 000 до 1 на 500 000. Наследуется аутосомно-рецессивно, наивысшая частота встречаемости зарегистрирована у жителей Ирана и северо-востока Италии. На данный момент описано более 250 мутаций в гене *FVII*, большая часть из которых является миссенс-мутациями (70–80 %) [8]. По неясным на данный момент причинам, корреляция между активностью *FVII* и клинической картиной очень слабая: при крайне низкой активности фактора человек может вовсе не проявлять симптомов повышенной кровоточивости, при этом при относительно высокой — могут иметь место жизнеугрожающие кровотечения. Однако клинические проявления редко наблюдаются при активности *FVII* выше 30 % [8]. Полное отсутствие фактора VII несовместимо с жизнью, что было показано в эксперименте на мышах. Клиническая картина при дефиците VII фактора наиболее часто проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями (60 %), кровотечениями со слизистых (34 %), спонтанным появлением экхимозов (36 %) меноррагиями (69 % женщин). При этом тяжелые кровотечения включают в себя гемартрозы (19 %), желудочно-кишечные кровотечения (15 %), кровоизлияния в ЦНС (2,5 %). Гетерозиготы, как правило, асимптоматичны, тяжелых проявлений геморрагического синдрома у них обычно не наблюдается [8]. Интересно, что у пациентов с дефицитом фактора VII нередко венозные тромбозы (3–4 % пациентов), при этом прямой связи между развитием тромбозов и применением эптакога альфа или концентрата человеческого фактора VII выявлено не было [9].

Диагностика

Диагностика дефицита *FVII* не представляет особых сложностей, при положительном геморрагическом анамнезе или случайной находке будет наблюдаться удлинение ПВ при нормальном АЧТВ, далее необходимо провести исследование активности VII фактора, а также возможен поиск мутаций в гене *F7* [8]. Особо следует подчеркнуть необходимость исключения причин для приобретенного дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания, в первую очередь таких, как прием антагонистов витамина К, антибактериальных средств, отравление роденицидами, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно сопровождающиеся синдромом холестаза, синдромом мальабсорбции и нарушением белково-синтетической функции печени. Алиментарный дефицит витамина К наблюдается редко [10].

Дефицит X фактора

Фактор X является витамин К-зависимым фактором свертывания, который занимает центральное положение в процессе коагуляции. Фактор X синтезируется в печени и впоследствии секретируется в кровь, где циркулирует в виде двуцепочечной молекулы в концентрации 8 мкг/мл. Период полужизни фактора X составляет 20–40 ч [11].

Роль в гемостазе

Фактор X преобразуется в его активную форму в точке соприкосновения внутреннего и внешнего путей коагуляции. Во внешнем пути фактор X активируется фактором VIIa или фактором VIIa вместе с ТФ. Во внутреннем пути фактор X активируется факторами IXa и VIIIa. Активированный фактор X участвует в формировании комплекса протромбиназы, в котором факторы Xa и Va активируют переход протромбина в тромбин в присутствии кальция и фосфолипидов [11].

Ген фактора X имеет длину 22 кБ и расположен на длинном плече хромосомы 13q34-ter, непосредственно ниже гена фактора VII [11].

Дефицит X фактора

Дефицит X фактора является очень редкой аутосомно-рецессивной коагулопатией с различной тяжестью симптомов. Расчетная частота составляет около 1 случая на 1 000 000. Клинический фенотип и уровень лабораторной активности достаточно слабо коррелируют между собой, поэтому лабораторная активность X фактора не может быть использована в качестве оценки тяжести заболевания [11]. В эксперименте с нокаутными мышами было показано, что полное отсутствие фактора X несовместимо с жизнью. В анализе мутаций пациентов с дефицитом X фактора в 2006 г. у 102 человек были обнаружены 29 различных мутаций, из которых 26 миссенс-мутаций, 2 делеции и 1 сплайсинговая мутация, при этом 15 мутаций были вновь возникшими [11].

Клиническая картина

Для пациентов с дефицитом фактора X характерна высокая частота тяжелых кровотечений, таких, например, как кровоизлияния в ЦНС — 21 %. Кровотечения могут дебютировать в любом возрасте, и они неспецифичны. Как правило, если активность FX менее 1 %, дебют геморрагического синдрома наблюдается на первом году жизни в виде тяжелых кровотечений из пуповинного остатка, гемартрозов и кровотечений в ЦНС, желудочно-кишечного кровотечения. Самой распространенной жалобой независимо от активности фактора были рецидивирующие носовые кровотечения. Меноррагии возникают почти у всех женщин, независимо от активности фактора. У пациентов с более высокой активностью фактора проявления кровоточивости могут быть гораздо мягче и ограничиваются появлением спонтанных экхимозов, кровотечениями после травмы или оперативного вмешательства [11].

Диагностика

Для дефицита X фактора характерна сочетанная гипокоагуляция по АЧТВ и ПВ в скрининговых тестах. Определение выраженности дефицита проводится при помощи исследования активности X фактора. Также рекомендовано проведение генетического анализа для поиска казуативных мутаций в гене *FX* [11].

Дефицит XI фактора

Фактор XI является проферментом для сериновой протеазы XIa. Циркулирует в плазме в концентрации

около 30 нМ (15–45 нМ) почти полностью как нековалентный комплекс с высокомолекулярным кининогеном. Период полужизни составляет около 52 ч. Синтезируется в печени [12].

Роль в гемостазе

В исходной теории внутреннего пути свертывания фактор XI переходит в свою активную форму под воздействием фактора XIIa и далее активирует IX фактор. Доказано, что дефицит XII фактора крови не приводит к кровотечениям и соответственно фактор XI, по всей видимости, активируется тромбином, а не XII фактором [12].

Ген XI фактора расположен на дистальном конце длинного плеча хромосомы 4 (4q35) и состоит из 15 экзонов (экзон 1, 2 – сигнальный пептид, экзоны 3–10 – эплл-домены, экзоны 11–15 – протеазные домены) [12].

Дефицит XI фактора – ауtosомно-рецессивная коагулопатия, которая в основном распространена у евреев-ашкенази. Обнаружено около 152 мутаций, приводящих к недостаточности фактора XI. Из них особо распространены следующие: Glu117stop у евреев-ашкенази, иракских евреев и арабов, Phe283Leu у евреев-ашкенази, Cys38Arg у басков и Cys128stop в Великобритании. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы имеют активность фактора < 15 Ед/дл, в то время как у гетерозигот его активность может варьировать от 25 до 70 Ед/дл или даже быть в пределах нормальных значений [12].

Клиническая картина

В большинстве случаев для дефицита XI фактора характерна индуцированная кровоточивость, в то время как спонтанные кровотечения, за исключением выраженных меноррагий, наблюдаются достаточно редко. В основном кровотечения бывают при травме или оперативном вмешательстве. Интересно, что в последнем случае кровотечения гораздо чаще регистрируются при проведении инвазивных манипуляций с повреждением тканей, содержащих активаторы фибринолиза, такие как слизистые ротовой, носовой полостей, а также урогенитального тракта. При этом такие операции как, например, аппендэктомия или циркумцизия могут происходить без значимых кровотечений, даже при условии тяжелого дефицита фактора XI. Интересным остается тот факт, что одинаковые провокации у одного и того же человека могут в разное время приводить или не приводить к кровотечению [12].

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании удлинения АЧТВ и последующем исследовании активности XI фактора. Также рекомендуется проводить генетический анализ для поиска казуативных мутаций. В исследовании израильских ученых было показано, что мутация Glu117Stop является предиктором образования ингибиторов к фактору XI [12].

Дефицит XIII фактора

Фактор свертывания XIII – фибрин-стабилизирующий фактор, представляет собой про-гамма-транслугутиназу, которая циркулирует в плазме

как гетеротетрамер (FXIII-A₂B₂), состоящий из 2 субъединиц: носителя (FXIII-B₂) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A₂). Синтезируется частично в печени, частично в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах. Период полужизни составляет 9–12 дней [13].

Роль в гемостазе

XIII фактор активируется в основном тромбином. После активации ковалентно связывает 2 молекулы фибрина, таким образом участвуя в конечном этапе свертывания и стабилизации фибринового сгустка [13]. Дополнительно к своей роли в каскаде коагуляции FXIII имеет решающее значение в нескольких жизненно важных биологических процессах, включая ангиогенез, заживление ран, поддержание беременности, обмен веществ и защита сердечной мышцы [13]. Среди всех дефицитов факторов свертывания только дефицит FXIII и дефицит фибриногена связаны с потерей беременности [14].

Субъединица FXIII-A кодируется геном, состоящим из 15 экзонов и 14 интронов. Этот ген охватывает геномную область 160 kb и находится на хромосоме 6p24–25. Субъединица FXIII-B кодируется геном, расположенным на хромосоме 1q31–32.1 и состоит из 12 экзонов и 11 интронов и охватывает геномную область 28 kb [13].

Дефицит XIII фактора – редкая ауtosомно-рецессивная коагулопатия с частотой встречаемости около 1–2 на 1 000 000. Также считается, что дефицит XIII фактора крайне трудно поддается оценке и статистическому анализу в связи с тем, что стандартные тесты гемостаза – АЧТВ, ПВ, ТВ – не позволяют поставить диагноз, для его постановки требуется тест определения активности XIII фактора [13].

Классификация

Согласно Международному обществу тромбоза и гемостаза, различают 3 типа дефицита XIII фактора, построенные на определении активности и антигена субъединиц XIII фактора: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B [15]. Такая классификация нужна для подбора нужного концентрата, т. е. для возможных опций лечения и профилактики (табл. 1).

Клиническая картина

При дефиците XIII фактора наблюдается корреляция между активностью фактора и геморрагическим синдромом [13]. Так, геморрагический синдром у пациентов с активностью фактора ниже 1 % выражен достаточно сильно: у большинства больных, как правило, дебют кровотечений наблюдается в неонатальном периоде в виде кровотечения из пуповинного остатка (80 %), внутрочерепного кровоизлияния (30 %), кровотечения со слизистых (30 %). Для пациентов с активностью фактора от 1 до 4 % характерна меньшая частота тяжелых кровотечений, но их доля также велика. В основном характерны кровотечения после травмы, межмышечные гематомы, носовые кровотечения, кровотечения в суставы. У пациентов с активностью фактора выше 4 % тяжелых кровотечений, как правило, не бывает. Беременные женщины

Таблица 1. Три типа дефицита XIII фактора

Table 1. Three types of factor XIII deficiency

Дефицит Deficit	Активность FXIII в плазме Activity FXIII in plasma	Антиген FXIII-A2B2 в плазме FXIII-A2B2 antigen in plasma	Антиген FXIII-A в плазме FXIII-A antigen in plasma	Антиген FXIII-B в плазме FXIII-B antigen in plasma	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

с активностью фактора менее 1 % не способны выносить плод и страдают от повторных эпизодов невынашивания беременности, поэтому им обязательно требуется профилактическая терапия [13].

Диагностика

При постановке диагноза акцент делается на семейном, геморрагическом анамнезе, важную роль играют также нормальные показатели стандартных коагулологических исследований. Международным сообществом тромбоза и гемостаза разработан специальный алгоритм постановки диагноза, основанный на определении типа и подтипа заболевания, активности и антигена субъединиц XIII фактора: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B [15]. Такая классификация нужна для подбора нужного концентрата, т. е. для возможных опций лечения и профилактики. Однако на территории Российской Федерации до сих пор не зарегистрирован ни один из концентратов FXIII, а лабораторная диагностика в подавляющем большинстве случаев ограничена определением только активности FXIII, в связи с чем практическое применение данного алгоритма не осуществимо.

Комбинированный дефицит V и VIII факторов

Комбинированный дефицит V и VIII факторов является крайне РК, встречающейся с частотой 1 на 1 000 000 [1]. Наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется одновременно низким уровнем как фактора V, так и фактора VIII (обычно активность составляет от 5 до 20 %). В отличие от истинного дефицита фактора V и фактора VIII, связанных с нарушением их синтеза, комбинированный дефицит V и VIII факторов связан с нарушением внутриклеточного трафика данных гликопротеинов. Лектин, связывающий маннозу 1 и белок множественного дефицита факторов свертывания 2 совместно с Ca²⁺ формируют комплекс, который переносит факторы V и VIII из эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи, соответственно при нарушении строения этого комплекса будет нарушен транспорт факторов, что приводит к снижению уровня факторов V и VIII, однако часть все равно переносится, и активность факторов не бывает ниже 5 % [16]. Впервые заболевание было описано в 1954 г. Комбинированный дефицит вызывается мутациями в генах *LMAN1* либо *MCFD2*.

В Иране распространенность данного дефицита выше, чем в общей популяции, и составляет приблизительно 1 на 100 000 [1].

Клиническая картина

Одновременное снижение V и VIII факторов не усиливает геморрагический синдром по сравнению с отдельными дефицитами данных факторов. Геморрагические проявления достаточно широко варьируют, при этом преобладают проявления умеренной кровоточивости: кожный геморрагический синдром, чаще в виде экхимозов, рецидивирующие носовые, десневые кровотечения, меноррагии и кровотечения после оперативных вмешательств, травм; тяжелые кровотечения встречаются крайне редко [16].

Диагностика

Диагноз устанавливается по стандартным коагулологическим тестам: наблюдается удлинение АЧТВ и ПВ, далее измеряется активность и антиген фактора V и всегда обязателен контроль активности VIII фактора, далее рекомендован поиск мутаций в генах *LMAN1* либо *MCFD2* [16].

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов

Витамин К-зависимые факторы – II, VII, IX, X, а также протеины C, S и Z. Все эти факторы требуют γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты для обеспечения связывания с кальцием и присоединения к фосфолипидным мембранам. Процесс γ -карбоксилирования катализируется печеночной γ -глутамилкарбоксилазой, требующей редуцированного витамина К в качестве кофактора. Во время γ -карбоксилирования КН2 превращается в эпоксид витамина К, который восстанавливается до КН2 при помощи витамин К-эпоксидредуктазного комплекса. Наследственная дисфункция γ -глутамилкарбоксилазы или витамин К-эпоксидредуктазного комплекса приводит к секреции слабо карбоксилированных витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов C, S, Z и белков, участвующих в построении скелета, – остеокальцина и матричного белка Gla [17].

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов – крайне редкая аутосомно-рецессивная коагулопатия, описано около 30 случаев по всему миру [17]. Известны 2 гена, которые ответственны за дефицит витамин К-зависимых факторов: ген, коди-

рующий γ -глутамилкарбоксилазу (*GGCX*), расположен на хромосоме 2p12 и ген, ответственный за витамин К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), расположен на хромосоме 16p11.2 [17].

Клиническая картина

Клиническая картина достаточно сильно варьирует: у детей наблюдаются кровотечения в ЦНС, из пуповинного остатка, спонтанные гемартрозы, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, у взрослых чаще встречаются кровотечения со слизистых, появление экхимозов и постоперационные кровотечения. Как правило, тяжелые кровотечения бывают при активности факторов ниже 5 % [17]. Также у некоторых пациентов встречаются скелетные аномалии, такие как гипоплазия носа, дисплазия эпифизов костей, связанные с тем, что дисфункция γ -глутамилкарбоксилазы приводит к секреции слабокарбоксилированных белков остеокальцина и матричного белка Gla, вызывая скелетные аномалии [18].

Мутации в гене *GGCX* вызывают комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов – тип I. Мутации в гене *VKORC1* вызывают комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов – тип II.

Диагностика

Лабораторно наблюдается значительное удлинение АЧТВ и ПВ вследствие неравномерного снижения активности всех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также характерно снижение активности таких естественных антикоагулянтов, как протеины С, S и Z. После исключения других причин дефицита витамина К, таких как заболевания печени, синдромы мальабсорбции, прием варфарина, антибактериальных или противосудорожных препаратов и некоторых других, рекомендуется провести поиск казуативных мутаций в генах *VKORC1* и *GGCX* [17].

Дефицит XII фактора – фактора Хагемана

Дефицит XII фактора – фактора Хагемана был впервые описан Оскаром Ратноффом и Джоном Колопи в 1954 г. Они обследовали 37-летнего пациента Хагемана, которому предстояло проведение хирургического вмешательства. По результатам рутинного скрининга у больного было выявлено значительное увеличение времени свертывания по Ли–Уайту, при этом симптомов повышенной кровоточивости у него не наблюдалось. Далее к плазме пациента были добавлены все известные факторы свертывания человека, и с каждым из них не происходила коррекция времени свертывания, из чего Ратнофф сделал вывод, что у Хагемана отсутствует неизвестный фактор свертывания, который он и назвал его именем [19].

Фактор XII представляет собой гликопротеин 80 кДа с концентрацией в плазме примерно 40 мкг/мл (500 нмоль/л) [20]. Синтезируется в основном в печени, есть данные о синтезе фактора лейкоцитами [21]. Имеет длину 596 аминокислот и состоит из 2 цепей: тяжелой (353 остатка) и легкой (243 остатка), удерживаемых вместе дисульфидной связью. Ген XII фактора

расположен на длинном плече 5-й хромосомы 5q35.3, занимает 12 кб и состоит из 13 интронов и 14 экзонов. Распространенность данного дефицита составляет приблизительно 1 на 1 000 000 [20].

XII фактор существует в 2 формах: профермент и активированный белок (XIIa). Активация профермента и переход его в активную форму осуществляется в плазме при контакте с отрицательно заряженной поверхностью: это либо чужеродные микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы, паразиты), либо искусственная поверхность (катетер, стекло, инородный предмет) [22].

В 1991 г. в исследовании швейцарских ученых на примере 74 пациентов с дефицитом XII фактора было показано, что, несмотря на сниженную активность данного фактора, геморрагического синдрома не наблюдалось ни у одного из них, что позволило сделать вывод: дефицит XII фактора не ассоциирован с повышенной кровоточивостью и, соответственно, не требует никакой терапии и разработки специфического концентрата [23]. Дальнейшие исследования показали, что дефицит прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, которые участвуют в активации «контактного» пути свертывания, также не ассоциирован с кровоточивостью. Это было показано как на животных моделях [23], так и у человека [24]. Таким образом, можно сделать вывод, что фактор XII не играет важной роли в остановке кровотечений. Некоторые исследования показали, что фактор XII может являться критическим инициатором тромбоза на искусственных поверхностях, таких как катетеры, которые преимущественно изготавливаются из полиуретанов, политетрафторэтилена [24]. Кроме того, FXII также может играть важную протромботическую роль в определенных группах пациентов, таких как больные с явными протромботическими состояниями: атеросклероз, тяжелые бактериальные инфекции [22].

Следующим вопросом, который заинтересовал ученых, было влияние протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений. По данным исследований, проведенных на мышах, дефицит XII фактора, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, связан со сниженным риском тромбоза без повышенной кровоточивости [25]. В эксперименте, проведенном в 2005 г. на мышах, было показано, что дефицит XII фактора защищает от образования артериальных, венозных тромбозов, а также ишемического инсульта [26]. Дефицит XII фактора уменьшает формирование тромба и в артериальных, и в венозных моделях тромбоза, без очевидного эффекта на нормальный гемостаз [27].

Открытие протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений послужило стимулом для разработки препарата ингибитора фактора XIIa – rHA-Infestin-4.

В 2014 г. Yiming Xu et al. провели исследование применения гНА-Infestin-4 на кроликах и крысах с оценкой влияния на формирование тромба. Результатами исследования стали выводы, что гНА-Infestin-4 вызывает дозозависимое и заметное уменьшение массы тромба в модели тромбоза (артериовенозный шунт), сопровождающееся минимальными геморрагическими осложнениями. Таким образом, угнетение фактора XIIa препаратом гНА-Infestin-4 может иметь выраженный антитромботический эффект, без влияния на гемостаз, и в дальнейшем возможно его применение, например, у пациентов с длительно персистирующими центральными венозными катетерами и другими факторами риска тромбоза [28].

Заключение

Для постановки диагноза РК требуется тщательная оценка клинических данных, наличие хорошо оснащенной лаборатории. Клинические исследования для редких дефицитов факторов ограничены их низкой распространенностью в популяции. Геморрагические проявления РК разнообразны, и на данный момент не представляется возможным выделить специфический симптом, указывающий на конкретный дефицит фактора. В сравнении с гемофилией при редких дефицитах факторов свертывания наблюдается более высокая частота носовых кровотечений, кровотечений из пуповинного остатка, при этом гемартрозы, кровотечения в мышцы встречаются гораздо реже,

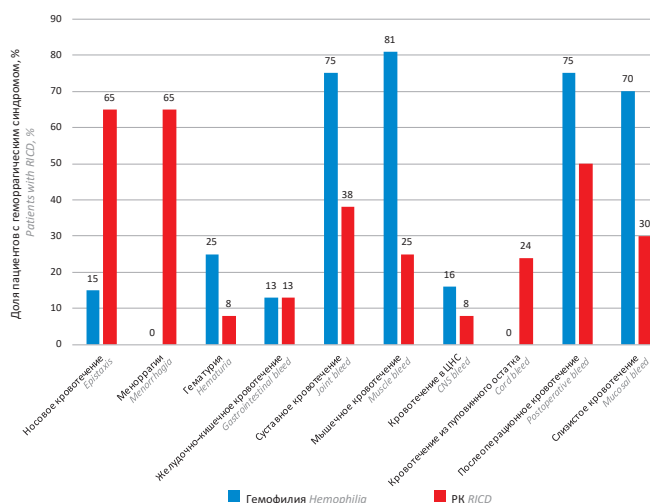


Рис. 2. Виды кровотечений при РК и гемофилии [1]. Сравнение симптомов кровоточивости при РК и гемофилии. Доля пациентов из Ирана (n = 750) – гомозигот по аутомно-рецессивным заболеваниям, кто хотя бы раз проявил симптомы кровоточивости (■), в сравнении с пациентами с гемофилией с активностью фактора VIII менее 10 % (■)

Fig. 2. Bleeding symptoms in RICD patients versus hemophiliacs [1]. Percentage of Iranian patients (n = 750) presumably homozygous for recessively inherited coagulation disorders who had a given bleeding symptom at least once (■), compared with hemophilia A Iranian patients with comparable factor VIII deficiency, less than 10% in plasma (■)

чем кровотечения со слизистых (рис. 2). Наиболее часто жизнеугрожающие кровотечения, такие как кровотечение из пуповинного остатка, кровотечения в ЦНС, гематомы в мягкие ткани и гемартрозы,

Таблица 2. Клиническая характеристика РК [1]

Table 2. Clinical symptoms of RICD [1]

Фактор Factor	Частые клинические проявления Main bleeding symptoms	Активность фактора, достаточная для обеспечения гемостаза Activity for haemostasis	Период полужизни Plasma half-life
Фибриноген Fibrinogen	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, слизистые, невынашивание плода, редко тромбоз Umbilical cord bleeding, mucosal tract, joint, first-trimester abortion, rare thrombosis	50 мг/дл 50 mg/dl	2–4 дня 2–4 days
Протромбин Prothrombin	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы и со слизистых Umbilical cord bleeding, joint, mucosal tract	20–30 %	3–4 дня 3–4 days
V	Кровотечение со слизистых Mucosal tract bleeding	15–20 %	36 ч 36 h
VII	Кровотечение со слизистых, в суставы, в мышцы Mucosal tract, joint, muscles	15–20 %	4–6 ч 4–6 h
X	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, в мышцы Umbilical cord bleeding, joint, muscles	15–20 %	40–60 ч 40–60 h
XI	Посттравматическое кровотечение Postoperative bleed	15–20 %	40–70 ч 40–70 h
XIII	Кровотечение из пуповинного остатка, в суставы, в ЦНС, невынашивание плода Umbilical cord bleeding, joint, CNS bleeding, abortion	2–5 %	11–14 дней 11–14 days
V + VIII	Кровотечение со слизистых Mucosal tract bleeding	15–20 %	36 ч для V фактора и 10–14 ч – для FVIII FV – 36 h FVIII – 10–14 h
Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов Multiple deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors	Кровотечение из пуповинного остатка, в ЦНС Umbilical cord bleeding, CNS bleeding	15–20 %	См. указанные выше факторы See upper

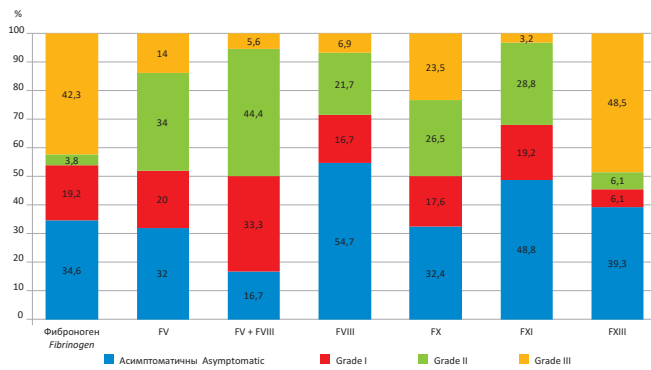


Рис. 3. Тяжесть геморрагических проявлений при РК [29]

Fig. 3. Severity of hemorrhagic manifestations in RICD [29]

возникают при дефицитах протромбина, X и XIII факторов (табл. 2). Невынашивание беременности является частым при афибриногемии и дефиците XIII фактора. В целом тяжесть геморрагических проявлений при РК меньше, но при этом есть отдельные дефициты, при которых наблюдаются жизнеугрожающие состояния, требующие неотложной терапии и профилактики (рис. 3).

Особняком среди РК стоит дефицит XII фактора. Убедительно продемонстрировано, что его дефицит не приводит к геморрагическому синдрому [23]. В то же время была открыта роль данного фактора в тромбообразовании и его возможном антитромботическом эффекте [28].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mannucci P.M., Duga S., Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52. PMID: 15138162.
- Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125(13):2052–61. PMID: 25712993.
- de Moerloose P., Casini A., Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:585–95. PMID: 23852822.
- Lak M., Keihani M., Elahi F., Peyvandi F., Mannucci P.M. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999;107(1):204–6. PMID: 10520042.
- Mackie I.J., Kitchen S., Machin S.J., Lowe G.D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on Fibrinogen Assays. *Br J Haematol* 2003;121(3):396–404. PMID: 12716361.
- Lancellotti S., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):367–81. PMID: 19598065.
- Tabibian S., Shiravand Y., Shams M., Safa M., Gholami M.S., Heydari F., Ahmadi A., Rashidpanah J., Dorgalaleh A. A comprehensive overview of coagulation factor V and congenital factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(5):523–43. PMID: 31121608.
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Girolami A., Berti de Marinis G., Bertozzi I., Peroni E., Tassinato V., Lombardi A.M. Discrepant ratios of arterial vs. venous thrombosis in hemophilias A and B as compared to FVII deficiency. *Eur J Haematol* 2013;91(2):152–6. PMID: 23621110.
- Wojciechowski V.V., Calina D., Tsarouhas K. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *Daru* 2017;25(1):10. PMID: 28416008.
- Menegatti M., Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):407–15. PMID: 19598069.
- Duga S., Salomon O. Factor XI deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):416–25. PMID: 19598070.
- Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
- Inbal A., Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):171–4. PMID: 12709920.
- 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.
- Spreafico M., Peyvandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):390–9. PMID: 19598067.
- Brenner B., Kuperman A.A., Watzka M., Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):439–46. PMID: 19598072.
- Boneh A., Bar-Ziv J. Hereditary deficiency of vitamin K dependent coagulation factors with skeletal abnormalities. *Am J Med Genet* 1996;65:241–3. PMID: 9240751.
- Ratnoff O.D., Colopy J.E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest* 1955;34:602–13. PMID: 14367514.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res* 2010;125(3):210–5. PMID: 20022081.
- Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L., Long A.T., Naudin C., Kucukal E., Gandhi A., Brett-Morris A., Mumaw M.M., Izadmehr S., Merkulova A., Reynolds C.C., Alhalabi O., Nayak L., Yu W.-M., Qu C.-K., Meyerson H.J., Dubyak G.R., Gurkan U.A., Nieman M.T., Gupta A.S., Renné T., Schmaier A.H. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest* 2018;128:944–59. PMID: 29376892.
- Colman R.W., Schmaier A.H. Contact activation: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997;90:3819–43. PMID: 9354649.
- Lämmle B., Willemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1991;65(2):117–21. PMID: 1905067.
- Yau J.W., Stafford A.R., Liao P., Fredenburgh J.C., Roberts R., Weitz J.I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2011;118(25):6667–74. PMID: 21937693.
- Renné T., Pozgajová M., Grüner S., Schuh K., Pauer H.-U., Burfeind P., Gailani D., Nieswandt B. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005;202:271–81. PMID: 16009717.
- Merkulov S., Zhang W.-M., Komar A.A., Schmaier A.H., Barnes E., Zhou Y., Lu X., Iwaki T., Castellino F.J., Luo G., McCrae K.R. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis. *Blood* 2008;111:1274–81. PMID: 18000168.
- Revenko A.S., Gao D., Crosby J.R., Bhattacharjee G., Zhao C., May C., Gailani D., Monia B.P., MacLeod A.R. Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding. *Blood* 2011;118(19):5302–11. PMID: 21821705.
- Xu Y., Cai T.Q., Castriota G., Zhou Y., Hoos L., Jochnowitz N., Loewrigkeit C., Cook J.A., Wickham A., Metzger J.M., Ogletree M.L., Seiffert D.A., Chen Z. Factor XIIa inhibition by Infestin-4: *in vitro* mode of action and *in vivo* antithrombotic benefit. *Thromb Haemost* 2014;111(4):694–704. PMID: 24336918.
- Peyvandi F., Palla R., Menegatti M., Siboni S.M., Halimeh S., Faeser B., Pergantou H., Platokouki H., Giangrande P., Peerlinck K., Celkan T., Ozdemir N., Bidlingmaier C., Ingerslev J., Giansily-Blaizot M., Schved J.F., Gilmore R., Gadisseur A., Benedik-Dolnicar M., Kitanovski L., Mikovic D., Musallam K.M., Rosendaal F.R.; 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(4):615–21. PMID: 22321862.