

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-66-70>

Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения

А.А. Поликарпова¹, С.В. Игнатъев¹, А.В. Лянгузов¹, П.А. Жарков², О.М. Целоусова¹

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Сергей Викторович Игнатъев feb74@yandex.ru

Болезнь Хагемана — редкая наследственная патология гемостаза, характеризующаяся дефицитом XII фактора свертываемости крови и сопровождающаяся такими лабораторными изменениями, как удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и активированного частичного тромбопластинового времени. Часто считается, что эти лабораторные сдвиги свидетельствуют о повышении риска кровотечений по аналогии с таким заболеванием, как гемофилия. Это ведет к необоснованному назначению заместительной и гемостатической терапии, несмотря на то, что клинически значимые кровотечения у этой категории пациентов не развиваются. В статье представлены обзор литературы, посвященный болезни Хагемана, и описание клинических случаев оперативного лечения детей с дефицитом XII фактора без использования заместительной и гемостатической терапии.

Ключевые слова: болезнь Хагемана, дефицит фактора XII, кровотечения, тромбоз, оперативное лечение

Для цитирования: Поликарпова А.А., Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Жарков П.А., Целоусова О.М. Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):66–70.

Информация об авторах

А.А. Поликарпова: врач-детский гематолог КНИИГиПК, e-mail: polikarpova@niigpk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-8089-474X>
С.В. Игнатъев: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-код: 7656-3876, Web of Science ResearcherID: H-8573-2017, Scopus AuthorID: 55810028000

А.В. Лянгузов: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-код: 9887-8608

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

О.М. Целоусова: к.м.н., заведующая детским отделением гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-код: 5177-8963

Вклад авторов

А.А. Поликарпова, С.В. Игнатъев, О.М. Целоусова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, написание текста статьи

А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи

П.А. Жарков: научное редактирование статьи

Hageman's disease (hereditary factor XII deficiency). Review of literature, clinical observations

A.A. Polikarpova¹, S.V. Ignatiev¹, A.V. Lyanguzov¹, P.A. Zharkov², O.M. Tselousova¹

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Hageman's disease is a rare hereditary disorder of hemostasis, characterized by a deficiency of coagulation factor XII, accompanied by prolongation of blood clotting time (Lee–White) and activated partial thromboplastin time. These laboratory abnormalities are often thought to indicate an increased risk of bleeding, similar to hemophilia. This leads to the unnecessary use of transfusions and hemostatic therapy, since bleeding is rare in these patients. The article provides a review of the literature on Hageman's disease and describes clinical cases of surgical treatment of children with factor XII deficiency.

Key words: Hageman's disease, factor XII deficiency, bleeding, thrombosis, surgical treatment

For citation: Polikarpova A.A., Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Zharkov P.A., Tselousova O.M. Hageman's disease (hereditary factor XII deficiency). Review of literature, clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):66–70.

Information about the authors

A.A. Polikarpova: Pediatric Hematologist at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: polikarpova@niigpk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-8089-474X>

S.V. Ignatiev: Cand. Of Sci. (Med.), Senior Resercher of Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/00000002-8457-2967>, SPIN-code: 7656-3876, Web of Science ResearcherID: H-8573-2017, Scopus AuthorID: 55810028000

A.V. Lyanguzov: Cand. Of Sci. (Med.), Senior Resercher of Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-code: 9887-8608

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and 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

O.M. Tselousova: Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Children's Hematology and Chemotherapy Department at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-code: 5177-8963

Authors' contributions

A.A. Polikarpova, S.V. Ignatiev, O.M. Tselousova: article design development, review of publications on the topic of the article, registration, processing and provision of patient follow-up data, writing the text of the article

A.V. Lyanguzov: review of publications on the topic of the article, literary edition of the article

P.A. Zharkov: scientific 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.

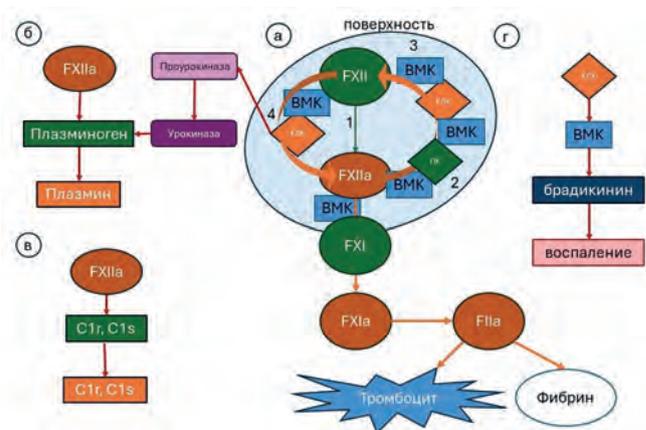
Наследственный дефицит XII фактора свертываемости крови (FXII) – редкая патология системы гемостаза, которая наследуется преимущественно аутосомно-рецессивным путем. Впервые она была выявлена у 37-летнего пациента Джона Хагемана и описана Оскаром Ратноффом и Джоном Колопи в 1955 г. Во время рутинного обследования перед операцией у него обнаружили значительное удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Путем исключения с помощью проб смешивания ученые пришли к выводу о наличии у Джона дефицита неизвестного на то время фактора свертывания крови, который назвали его именем – фактор Хагемана, а состояние, сопровождающееся дефицитом FXII, – болезнью Хагемана (БХ). Впоследствии этот белок (белок β-глобулин, профермент из группы протеаз) был выделен Эрлом Дэви в 1961 г. [1].

Точная частота встречаемости БХ в популяции неизвестна, по приблизительным подсчетам выявляется 1 случай заболевания на 1 млн человек [2]. По-видимому, истинная распространенность данной патологии значительно выше, так как в большинстве случаев БХ (~ 70 %) верифицируется у пациентов без каких-либо клинических проявлений [3]. Согласно литературным данным, это расстройство чаще встречается у представителей монголоидной расы [4, 5].

FXII представляет собой β-глобулин (сериновую протеазу) с молекулярной массой 80–84 кДа, который синтезируется печенью и нейтрофилами [6]. Имеет 596 аминокислот и состоит из 2 цепей – тяжелой (353 остатка) и легкой (243 остатка), удерживаемых вместе дисульфидной связью [7]. Ген *F12* расположен на длинном плече 5-й хромосомы 5q35.3, занимает 12 kb и состоит из 13 интронов и 14 экзонов. В настоящее время описано около 50 мутаций этого гена, которые приводят к снижению активности FXII в крови [8].

Роль FXII в свертывании крови и его влияние на другие системы организма до конца не изучены. Известно, что он активирует внутренний путь коагуляции и процессы фибринолиза, а также участвует в развитии воспалительных реакций – активации калликреин-кининовой системы с образованием брадикинина и системы комплемента (рисунок). Кроме того, известно, что FXII участвует в ангиогенезе

и аутоиммунных реакциях, так как способен влиять на гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты и нейтрофилы.



FXII: схема контактной активации и влияние на другие системы организма

FXII: scheme of contact activation and influence on other body systems

Примечание. а (1) – контактная активация (аутоактивация) FXII на отрицательно заряженной поверхности; (2) – петля положительной обратной связи, FXIIa активирует прекалликреин (ПК), связанный с высокомолекулярным кининогеном (ВМК), связанный с высокомолекулярным кининогеном (ВМК); (3) – усиление активации FXII комплексом плазменного калликреина (КЛК) с ВМК; (4) – образование достаточного количества FXIIa и активация FXI; б – активация фибринолиза; в – активация системы комплемента; г – расщепление ВМК с высвобождением брадикинина и развитие воспаления.

Note. а (1) – contact activation (autoactivation) of FXII on a negatively charged surface; (2) – positive feedback loop, FXIIa activates prekallikrein (PK), associated with high-molecular-weight kininogen (HMK); (3) – increased activation of FXII by the complex of plasma kallikrein (KLK) with HMK; (4) – formation of a sufficient amount of FXIIa and activation of FXI; б – activation of fibrinolysis; в – activation of the complement system; г – cleavage of HMK with release of bradykinin and development of inflammation.

Контакт FXII с патогенными микроорганизмами, некоторыми органическими и неорганическими соединениями приводит к его активации (таблица), однако молекулярные механизмы этого феномена до сих пор неизвестны [9, 10].

Одной из особенностей этого уникального белка является способность в зависимости от триггера образовывать 2 активные формы – α- и β-FXIIa. Оказалось, что β-FXIIa активирует фактор XI (FXI) и ПК, а α-FXIIa – только ПК [7]. Образованный при этом КЛК реципрокно активирует FXII, что формирует петлю положительной обратной связи, которая эффективнее аутоактивации FXII в 2000 раз [10]. Связанный с ВМК FXIIa катализирует активацию

Контактные активаторы FXII

FXII contact activators

Вид активатора <i>Activator type</i>	Название активатора <i>Activator name</i>
Контактные активаторы (нефизиологические) <i>Contact activators (non-physiological)</i>	Каолин, стекло, декстран сульфат, эллагоновая кислота и др. <i>Kaolin, glass, dextran sulfate, ellagic acid, etc.</i>
Контактные активаторы (физиологические) <i>Contact activators (physiological)</i>	Полифосфат тромбоцитов и раковых клеток, гепарин, внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), внеклеточные везикулы, коллаген, РНК и ДНК, белковые агрегаты, катехоламины, L-гомоцистеин и др. <i>Platelet and cancer cell polyphosphate, heparin, neutrophil extracellular traps (NETs), extracellular vesicles, collagen, RNA and DNA, protein aggregates, catecholamines, L-homocysteine, etc.</i>
Патогенные микроорганизмы <i>Pathogenic microorganisms</i>	Бактерии, вирусы и грибы (<i>Streptococcus pyogenes, Aspergillus melleus, Bacillus subtilis, Hantavirus</i> и др.) <i>Bacteria, viruses and fungi (Streptococcus pyogenes, Aspergillus melleus, Bacillus subtilis, Hantavirus, etc.)</i>

FXI, что в свою очередь инициирует серию Ca^{++} -зависимых последовательных реакций протеолиза и приводит к образованию тромбина (FIIa). Тромбин — ключевой компонент свертывания крови, превращающий фибриноген (FI) в фибрин (FIIa) и активирующий тромбоциты. Кроме того, взаимодействие FXIIa и КЛК способствует превращению плазминогена в плазмин, что связывает КЛК-кининовую систему с фибринолизом.

Широкий спектр индукторов активации FXII свидетельствует о непрерывности и сбалансированности происходящих прокоагулянтных и антикоагулянтных процессов. Впервые эта парадигма предложена Д.М. Зубаировым [11]. С одной стороны, FXII активирует FXI с последующим рядом ферментативных реакций, что приводит к образованию фибринового сгустка, с другой — расщепляет плазминоген до его активной формы (плазмина) — фермента, который лизирует образовавшийся сгусток. Таким образом, *in vitro* дефицит FXII потенциально способен приводить как к развитию кровотечений, так и к патологическому тромбообразованию. Значительное удлинение АЧТВ при дефиците FXII обуславливает настороженность клиницистов в отношении повышения риска кровотечений по аналогии с гемофилией, что не соответствует действительности.

Представляем клинический опыт периоперационного ведения детей с БХ, перенесших различные виды оперативных вмешательств.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н., 6 лет. Росла и развивалась соответственно возрасту. Травм и операций не было. Спонтанного геморрагического синдрома и тромботических событий не отмечалось. При обследовании перед плановым грыжесечением выявлено удлинение АЧТВ до 56,7 с. Направлена на консультацию гематолога с диагнозом «коагулопатия».

При поступлении в гематологическую клинику состояние удовлетворительное, жалоб нет. Признаки геморрагического синдрома отсутствуют. По органам и системам — без особенностей, физиологические отправления не нарушены. Отклонений в общем и биохимическом

анализах крови не выявлено. При исследовании коагуляционного гемостаза в соответствии с алгоритмом диагностики синдрома удлиненного АЧТВ [12] установлены снижение активности FXII до 33 % и удлинение АЧТВ до 52,5 с.

Несмотря на выявленные коагуляционные сдвиги, в тесте тромбодинамики определены прокоагулянтные изменения: усиление фазы инициации свертывания крови — увеличение начальной скорости роста сгустка (V_i) до 60,4 (норма — 38–56) мкм/мин, фазы распространения — увеличение стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) до 29,7 (норма — 20–29) мкм/мин, увеличение размера сгустка до 1280 (норма — 800–1280) мкм.

По результатам обследования принято решение провести оперативное вмешательство без коррекции коагуляционных отклонений компонентами крови и антитромботическими препаратами. Выполнено грыжесечение паховых грыж с обеих сторон, которое не сопровождалось повышенной кровоточивостью. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Д., 8 лет. Рос и развивался соответственно возрасту, спонтанных кровотечений и тромботических событий не отмечалось. В 2018 г. выполнено вскрытие флегмоны пальцев и кисти левой верхней конечности, послеоперационный период — без осложнений. В 2020 г. перед экстракцией зуба направлен на консультацию к гематологу с подозрением на коагулопатию (удлинение АЧТВ до 50,6 с).

При поступлении в гематологическую клинику состояние удовлетворительное, жалоб нет. Кожные покровы и видимые слизистые — чистые, физиологической окраски. Дыхательных и гемодинамических расстройств не отмечено. Отеков и геморрагического синдрома нет. При физикальном исследовании внутренних органов отклонений от нормы не обнаружено, физиологические отправления не нарушены.

Результаты общего и биохимического анализов крови соответствовали возрастным нормам. При исследовании системы гемостаза установлено удлинение АЧТВ

до 50,6 с, снижение активности FXII до 40 %. Другие показатели коагулограммы находились в пределах референсных значений.

Экстракция зуба с использованием проводниковой анестезии, кюретажа и местного гемостаза посредством гемостатической губки не сопровождалась выраженным кровотечением. В лунке удаленного зуба сформировался сгусток, продолженного кровотечения не наблюдалось. Заместительная терапия компонентами крови не проводилась, дополнительного назначения гемостатических и антитромботических препаратов не потребовалось.

Обсуждение

В литературе описываются клинические случаи геморрагических проявлений [4, 13] и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [14, 15] при БХ. Однако случаи спонтанных геморрагий встречаются очень редко и проявляются петехиями/гематомами на коже и слизистых, эпистаксисом, десневыми кровотечениями, и никогда не приводят к анемизации пациента [16]. Даже при значительном дефиците FXII травматизация не сопровождается избыточным геморрагическим синдромом [17–19], развитие которого может свидетельствовать о наличии дополнительных недиагностированных нарушений гемостаза, что подтверждено В. Lämmle et al. [20].

Тромботические события при БХ описываются значительно чаще, а причиной смерти Джона Хагемана стала тромбоэмболия легочной артерии после перелома костей таза [18]. Необходимо отметить, что в большинстве представленных в литературе клинических случаев развития ТЭО при БХ выявлены дополнительные факторы риска их развития, которые способны провоцировать развитие ТЭО у людей без дефицита FXII. В исследовании Wu et al. установлено, что распространенность наследственного дефицита FXII в группах с ТЭО (6 из 106 пациентов) и без таковых (10 из 220 пациентов) значимо не отличалась, ассоциации БХ с ТЭО не выявлено [15]. Д.Б. Флоринским и соавт. получены сходные результаты, демонстрирующие, что дефицит FXII является, скорее, лабораторной находкой и не сопровождается

увеличением частоты тромбгеморрагических осложнений у пациентов детского возраста [3].

Исследования на лабораторных животных с дефицитом FXII показали, что спровоцированный тромбоз развивается у них значительно реже без повышения риска кровотечения [21, 22]. Это послужило причиной поиска и создания новых молекул, ингибирующих FXIIa [23]. Их применение на моделях животных с искусственным кровообращением или наличием других активирующих поверхностей продемонстрировало безопасную тромбопротекцию [24]. В настоящее время подавление контактного пути свертывания крови является одним из перспективных направлений предотвращения ТЭО у пациентов с искусственными клапанами сердца, экстракорпоральной мембранной оксигенацией и аппаратным гемодиализом.

Заключение

Фактор Хагемана обеспечивает активацию коагуляционного каскада по контактному пути, его дефицит значимо удлиняет АЧТВ, однако значение дефицита FXII в процессах свертывания крови *in vivo* до конца не изучено. Клинические проявления дефицита FXII могут быть минимальными или вообще отсутствовать, а восполнение его недостатка при операциях и травмах у детей не требуется. В случае отсутствия иных факторов риска развития геморрагических осложнений и ТЭО проведение заместительной терапии препаратами крови, назначение гемостатических препаратов (этамзилат, транексамовая кислота и др.), медикаментозная профилактика ТЭО не требуются. При наличии геморрагического синдрома, сочетающегося с дефицитом FXII, необходимо исключение других причин повышенной кровоточивости (тромбоцитопатии и др.).

Способность FXII активироваться при контакте с отрицательно заряженными поверхностями (стекло и др.) на преаналитическом этапе может способствовать искажению результатов коагулологических тестов. Это свойство фактора Хагемана имеет значение в развитии ТЭО при контакте крови с полимерными материалами (искусственные клапаны сердца, мембраны аппаратов искусственного кровообращения и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII – What's important but not commonly thought about. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(4):599–606. doi: 10.1002/rth2.12235.
- Colman R.W. Factor XII deficiency. *NORD Guide to Rare Disorders*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. 895p.
- Флоринский Д.Б., Левин П.А., Пшонкин А.В., Федорова Д.В., Калинина М.П., Поletaev A.B., Серегина Е.А., Грачев Н.С., Жарков П.А. Дефицит XII фактора у детей: коагулопатия или лабораторная находка? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(2):50–5. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-2-50-55. [Florinsky D.B., Levin P.A., Pshonkin A.V., Fedorova D.V., Kalinina M.P., Poletaev A.V., Seregina E.A., Grachev N.S., Zharkov P.A. Factor XII deficiency in children: coagulopathy or laboratory finding? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2022;101(2):50–5. (In Russ.)].
- Kumar R., Gupta A., Mathur P., Garg M. Factor XII deficiency – A rare coagulation disorder. *Indian Journal of Child Health*. 2016;3:349–50. doi: 10.32677/IJCH.2016.v03.i04.020.
- Кабаева Е.Н. Дефицит фактора свертывания FXII: риски кровотечения или тромбоза? *Медвестник – информационный портал медработников Беларуси*. [Электронный ресурс] URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/defitsit-faktora-svertyvaniya-fxii-riski-krovotecheniya-ili-tromboza> (дата обращения: 24.07.2024). [Kabaeva E.N. Coagulation factor FXII deficiency: risks of bleeding or thrombosis? *Medvestnik – is an information portal for health workers in Belarus*. [Electronic resource] URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/defitsit-faktora-svertyvaniya-fxii-riski-krovotecheniya-ili-tromboza> (appeal date: 24.07.2024) (In Russ.)].
- 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., Sen Gupta A., Renné T., Schmaier A.H. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest*. 2018;128(3):944–59. doi: 10.1172/JCI92880.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thrombosis Research*. 2010;125(3):210–5. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
- Konrath S., Mailer R.K., Renné T. Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces. *Hamostaseologie*. 2021;41(6):489–501. doi: 10.1055/a-1528-0499.
- Long A.T., Kenne E., Jung R., Fuchs T.A., Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427–37. doi: 10.1111/jth.13235.
- Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с. [Zubairov D.M. Molecular basis of blood coagulation and thrombus formation. Kazan: Fen, 2000. 364p. (In Russ.)].
- Тимербаев В.Н., Киселёв С.В. Развитие представлений об иницировании свертывания крови от А.А. Шмидта до Д.М. Зубаирова. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):755–60. [Timerbaev V.N., Kiselev S.V. Development of ideas about the initiation of blood coagulation from A.A. Schmidt to D.M. Zubairova. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(5):755–60. (In Russ.)].
- Воробьева Н.А., Елизаров М.В., Аверьянова А.В., Путанов М.А., Шемякина Н.Я. Периоперационное ведение пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII при кардиохирургической операции (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(3):97–104. doi: 10.17116/anaesthesiology201903197. [Vorobyova N.A., Elizarov M.V., Averyanova A.V., Putanov M.A., Shemyakina N.Ya. Perioperative management of a patient with hereditary deficiency of coagulation factor XII during cardiac surgery (clinical case). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;(3):97–104. doi: 10.17116/anaesthesiology201903197. (In Russ.)].
- Kessira A., Amireche A., Brouk H. A Rare Case of Factor XII Deficiency Manifesting as bleeding disorder. *ISTH Congress Abstracts*, 2022. VPB0721.
- Ахмедова В.А., Шадецкий В.М., Судакова А.Н., Гаус О.В., Гудалов С.О., Шустов А.В. Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения. *Русский медицинский журнал*. 2018;6(1):46–8. [Akhmedova V.A., Shadevsky V.M., Sudaikova A.N., Gaus O.V., Gudalov S.O., Shustov A.V. A rare clinical case of Hageman's disease in a patient from the cardiology department. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;6(1):46–8. (In Russ.)].
- Wu X., Ding Q., Wang X., Dai J., Wu W. The prevalence of heterozygous *F12* mutations in Chinese population and its relevance to incidents of thrombosis. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):50. doi: 10.1186/s12881-018-0557-1.
- Яковлева Е.В., Демидова Е.Ю., Саломашкина В.В., Селиванова Д.С., Суринов В.Л., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И. Клинические проявления наследственного дефицита фактора свертывания крови XII. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(S2):89. [Yakovleva E.V., Demidova E.Y., Salomashkina V.V., Selivanova D.S., Surin V.L., Gorgidze L.A., Zozulya N.I. Clinical manifestations of hereditary deficiency of coagulation factor XII. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2022;67(S2):89. (In Russ.)].
- Al-Ansari R.Y., Alruwaili A.F., Alqahtani K.M., Al-Harbi A.F., Woodman A. Familial Multiple Coagulation Factor Deficiencies of FXI and FXII in an Asymptomatic Saudi Woman. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231199413. doi: 10.1177/23247096231199413.
- Fernandes H.D., Newton S., Rodrigues J.M. Factor XII Deficiency Mimicking Bleeding Diathesis: A Unique Presentation and Diagnostic Pitfall. *Cureus*. 2018;10(6):e2817. doi: 10.7759/cureus.2817.
- Работинский С.Е., Буланова Е.Л., Осокин И.П., Сизова И.Ю., Дзюба С.В. Дефицит фактора XII (фактора Хагемана) в акушерской практике: анализ двух случаев. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(1):80–4. doi: 10.25555/THR.2022.1.1013. [Rabotinsky S.E., Bulanova E.L., Osokin I.P., Sizova I.Yu., Dzyuba S.V. Factor XII (Hageman factor) deficiency in obstetric practice: analysis of two cases: Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2022;(1):80–4. (In Russ.)].
- Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thrombocytopenia 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.
- Cheng Q., Tucker E.I., Pine M.S., Sisler I., Matafonov A., Sun M.F., White-Adams T.C., Smith S.A., Hanson S.R., McCarty O.J., Renné T., Gruber A., Gailani D. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation *in vivo*. *Blood*. 2010;116(19):3981–9. doi: 10.1182/blood-2010-02-270918.
- Matafonov A., Leung P.Y., Gailani A.E., Grach S.L., Puy C., Cheng Q., Sun M.F., McCarty O.J., Tucker E.I., Kataoka H., Renné T., Morrissey J.H., Gruber A., Gailani D. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood*. 2014;123(11):1739–46. doi: 10.1182/blood-2013-04-499111.
- Tashchilova A., Podoplelova N., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Pantelev M., Shikhaliyev K., Medvedeva S., Novichikhina N., Potapov A., Sulimov V. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation. *Molecules*. 2022;27(4):1234. doi: 10.3390/molecules27041234.
- Wilbs J., Kong X-D., Middendorp S.J., Prince R., Cooke A., Demarest C.T., Abdelhafez M.M., Roberts K., Umei N., Gonschorek P., Lamers C., Deyle K., Rieben R., Cook K.E., Angelillo-Scherrer A., Heinis C. Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs. *Nat Commun*. 2020;11(1):3890. doi: 10.1038/s41467-020-17648-w.