



<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-4-71-76>

Терапия редких коагулопатий

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 – крайне редкими, поэтому на данном этапе представляется достаточно сложной проблема выработки универсального подхода к терапии и профилактике. Задачей данного обзора было оценить варианты лечения и возможности профилактики данных дефицитов.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, концентраты факторов, криопреципитат, фибриноген, терапия, профилактика

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Терапия редких коагулопатий. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):71–6.

Treatment of 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, and 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 treatment options for these deficiencies.

Key words: rare bleeding disorders, factor concentrates, cryoprecipitate, fibrinogen, therapy, prevention

For citation: Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Treatment of rare bleeding disorders. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):71–6.

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

Особенностью редких коагулопатий (РК) в отличие от более распространенных гемофилии А и В является слабая корреляция между активностью фактора (F) и клиническими проявлениями, поэтому основной акцент в терапии и профилактике делается не на проценте активности F, а на персональной истории тяжести и продолжительности

статью фактора (F) и клиническими проявлениями, поэтому основной акцент в терапии и профилактике делается не на проценте активности F, а на персональной истории тяжести и продолжительности

эпизодов кровотечений, что требует крайне разнообразного подхода. Еще одной проблемой остается недостаточное количество концентратов для всех дефицитов – на данный момент разработаны концентраты для F1, FVII, FXI и FXIII, поэтому для остальных F опциями выбора остается использование свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата, концентрата F протромбинового комплекса (КПК) [1]. В статье рассмотрены варианты лечения и профилактики дефицитов редких F.

Лечение пациентов с дефицитом F1 – фибриногена

Для малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг внутривенно (в/в) 4 раза в день [2].

В случае выраженных геморрагических проявлений пациенты нуждаются в терапии препаратом, содержащим фибриноген. Концентрат фибриногена долгие годы успешно применяется как для терапии острых кровотечений, так и с профилактической целью, в том числе и во время беременности [2]. К сожалению, он не зарегистрирован на территории Российской Федерации (РФ), и единственной опцией для лечения таких пациентов остаются СЗП или криопреципитат.

Для лечения серьезных кровотечений и при крупных оперативных вмешательствах показано проведение терапии криопреципитатом – 1 доза на 10 кг, в крайнем случае используют СЗП для поддержания целевого значения фибриногена > 1 г/л [2].

Во время беременности рекомендуется поддерживать концентрацию фибриногена > 1 г/л, во время родов и не менее 3 дней после родоразрешения – выше 1,5 г/л [2].

Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание фибриногена в криопреципитате примерно в 5 раз выше, чем в СЗП, соответ-

ственно и объем, требующийся для инфузии, в 5 раз меньше [3]. Далее приведена сравнительная характеристика содержания фибриногена и других F в СЗП и криопреципитате, однако стоит сказать, что в большинстве Центров не проводится стандартизация СЗП и криопреципитата по фибриногену (табл. 1).

Лечение пациентов с дефицитом FII

На сегодняшний день концентрат FII не разработан, поэтому для лечения возможно использование СЗП либо неактивированного КПК [4].

Показаниями к проведению профилактической терапии могут являться тяжелые геморрагические проявления или активность FII < 1 %. В данном случае рекомендовано проводить профилактические заместительные трансфузии препаратами КПК в дозе 20–40 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 5–7 дней в целях достижения активности FII ≥ 10 % [4].

При проведении малых оперативных вмешательств у пациентов с минимальными геморрагическими проявлениями можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В целях купирования выраженных кровотечений, а также в профилактических целях при проведении крупных оперативных вмешательств показано введение КПК в дозе 20–40 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 48 ч, если требуется, в целях поддержания активности F > 20 %. При отсутствии КПК также возможно использование СЗП в дозе 15–25 мл/кг [4].

Перед родоразрешением пациенткам с активностью F < 20 % рекомендуется терапия КПК в дозе 20–40 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 48 ч либо СЗП в дозе 15–25 мл/кг, чтобы добиться повышения активности F > 20–40 % на срок не менее 3 дней после родов [4].

Таблица 1. Гемостатические компоненты, входящие в криопреципитат и СЗП [3]

Table 1. Hemostatic components in cryoprecipitate and FFP [3]

Параметр Parameter	Криопреципитат Cryoprecipitate		СЗП FFP	
	На 1 пакет Per bag	В 1 мл Per mL	На 1 пакет Per bag	В 1 мл Per mL
Компонент Component				
FXIII активность, Ед FXIII activity, U	60 ± 30	2,8 ± 1,5	288 ± 77	1,2 ± 0,3
FXIII антиген, мг FXIII antigen, mg	0,65 ± 0,24	0,031 ± 0,01	2,36 ± 0,76	0,0096 ± 0,003
FVIII активность, Ед FVIII activity, U	133 ± 37	6,3 ± 1,9	265 ± 83	1,1 ± 0,3
Фибриноген (по Клауссу), мг Fibrinogen (Clauss assay), mg	183 ± 44	8,8 ± 2,6	725 ± 199	2,9 ± 0,6
Фибриноген (антиген), мг Fibrinogen (ACL), mg	319 ± 76	15,2 ± 4,2	864 ± 327	3,5 ± 1,0
F Виллебранда, антиген, Ед VWF:Ag, U	181 ± 53	8,6 ± 2,7	218 ± 70	0,9 ± 0,2
F Виллебранда, ристоцетиновая активность, Ед VWF:RCo, U	168 ± 34	8,0 ± 1,8	221 ± 65	0,9 ± 0,2
Объем пакета с компонентами крови, мл Bag volume, mL	21,3 ± 2,7	–	245 ± 29	–

Лечение пациентов с дефицитом FV

На данный момент концентрат FV не разработан для клинического применения, поэтому опцией лечения остается СЗП [2].

При проведении малых оперативных вмешательств у пациентов с минимальными геморрагическими проявлениями можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В целях купирования выраженных кровотечений, а также в профилактических целях при проведении крупных оперативных вмешательств рекомендовано применение СЗП в дозе 15–25 мл/кг с последующей инфузией 10 мл/кг через 12 ч в целях поддержания активности F > 15–20 % [2].

При развитии ингибитора либо недостаточном эффекте СЗП возможно использование концентрата тромбоцитов (там содержится до 20 % FV) [5], описаны удачные попытки использования эптакога альфа, КПК [2].

Рекомендации по профилактическому лечению пациентов с тяжелой степенью дефицита FV не разработаны. Есть единичные сообщения о профилактическом режиме введения СЗП в дозе 20–30 мл/кг 2 раза в неделю [2].

Во время беременности концентрация FV, как правило, не повышается [6]. Таким образом, перед родоразрешением пациенткам с активностью F < 20 % рекомендуется инфузия СЗП в дозе 15–25 мл/кг для достижения целевой активности F > 20–40 %. В дальнейшем рекомендуется проводить инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 12 ч не менее 3 дней, чтобы поддерживать активность FV > 20 % [2].

Лечение пациентов с дефицитом FVII

Исходя из слабой корреляции активности F и тяжести кровотечений, рекомендуется в большей мере опираться на клинические проявления геморрагического синдрома [7].

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FVII рекомендуется применять активированный эптаког альфа в дозе 30–50 мкг/кг и далее 15–30 мкг/кг каждые 4–6 ч или неактивированный плазматический концентрат FVII в дозе 10–40 МЕ/кг массы тела пациента каждые 4–6 ч до купирования геморрагического синдрома или не менее 3 введений в профилактических целях [4]. Также возможно использование КПК (расчет дозы по FVII) либо СЗП – 15 мл/кг [4].

Пациентам с активностью < 1 % и тяжелыми проявлениями геморрагического синдрома рекомендовано проведение рутинной профилактики активированным эптакогом альфа (20–40 мкг/кг 3 раза в неделю либо 90 мкг/кг 1 раз в неделю) или неактивированным плазматическим концентратом FVII в дозе 10–30 МЕ/кг 3 раза в неделю [4].

При этом остается открытым вопрос, какая активность F требуется для поддержания эффективного гемостаза. По данным швейцарского исследования,

следует считать эффективной активность FVII выше 15 % [8]. По данным федеральной медицинской палаты Германии, рекомендованная активность F составляет для малых операций выше 20 %, для крупных вмешательств – выше 40 % [9].

При проведении малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день либо применением активированного эптакога альфа в дозе 30–50 мкг/кг однократно [4].

Женщинам с активностью F < 20 % в III триместре беременности или же тем, у кого есть геморрагический анамнез, при проведении оперативного родоразрешения требуется профилактика активированным эптакогом альфа 15–30 мкг/кг каждые 4–6 ч не менее 3 дней, остальным женщинам с дефицитом F терапия требуется только при развитии выраженного кровотечения [4].

При выборе препарата FVII необходимо учитывать, что активированный эптаког альфа в сравнении с плазматическим концентратом FVII показал более быстрый период полувыведения и более высокую скорость распределения препарата [10].

Лечение пациентов с дефицитом FX

В большинстве случаев при необходимости проведения периперативной профилактики при малых оперативных вмешательствах, а также в целях купирования невыраженных кровотечений достаточно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [4].

Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FX показано проведение терапии КПК в дозе 20–30 МЕ/кг с последующей инфузией препарата в дозе 10–20 МЕ/кг в течение 24 ч, если требуется. Целевое значение активности FX составляет > 20 %. При применении КПК с известным стандартизованным содержанием FX расчет дозы можно осуществлять по нему, при применении препаратов КПК с нестандартизованным/вариабельным содержанием FX – по FIX. При отсутствии КПК возможно использование СЗП 15–25 мл/кг [4]. Концентрат FX не зарегистрирован на территории РФ [11].

В целях предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа, предшествующих кровотечений или при снижении активности FX < 2 % рекомендуется проведение длительного профилактического лечения с введением КПК в дозе 20–30 МЕ/кг массы тела пациента 2–3 раза в неделю в целях поддержания активности FX > 1 % у взрослых и > 2 % у детей. Альтернативный вариант проведения профилактического лечения может быть использован у пациентов с базовой активностью FX < 5 %: КПК в дозе 20–70 МЕ/кг массы тела пациента 1 раз в неделю [4].

Женщинам с активностью FX < 30 % на момент родоразрешения рекомендуется поддерживать ее на уровне > 40 %, затем в течение 3 дней на уровне > 30 % [4]. Профилактическое лечение во время беременности обычно не требуется, так как активность возрастает физиологически [6].

Лечение пациентов с дефицитом FXI

В большинстве случаев при необходимости проведения периоперативной профилактики при малых оперативных вмешательствах, а также в целях купирования невыраженных кровотечений, в том числе меноррагий, достаточно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день [2].

В настоящее время на территории РФ не зарегистрирован концентрат FXI, поэтому в случае выраженных кровотечений показано проведение заместительной терапии СЗП в дозе 15–20 мл/кг [4].

Малые операции, такие как удаление зуба, требуют проведения сопроводительной терапии транексамовой кислотой (20 мг/кг) *per os* либо в/в в течение 7 дней [2].

Для крупных оперативных вмешательств (таких, как операции на центральной нервной системе) активность F должна поддерживаться на уровне > 40 % весь интраоперационный период и на протяжении 7 дней после хирургического вмешательства, что требует проведения профилактического введения СЗП в дозе 15–20 мл/кг/сут [2].

Кровотечения в послеродовом периоде также могут быть успешно купированы применением транексамовой кислоты (20 мг/кг в/в 4 раза в день). Применение СЗП в профилактических целях, как правило, не требуется и может проводиться при оперативном родоразрешении или же при выраженном кровотечении в анамнезе [2].

Пациенты с дефицитом FXI на фоне терапии концентратом могут развивать ингибиторы. Спонтанная кровоточивость у данных больных в основном также отсутствует, но при планировании оперативного вмешательства успешно применяется активированный эптаког альфа в дозах от 15–30 до 90 мкг/кг каждые 2–4 ч [12].

Лечение пациентов с дефицитом FXIII

Учитывая выраженность геморрагических проявлений и высокую вероятность жизнеугрожающих кровотечений, рекомендовано следующее.

Для лечения острых кровотечений и в целях периоперативной профилактики у пациентов с дефицитом FXIII показано проведение терапии криопреципитатом 1 доза на 10 кг массы тела пациента, в случае его отсутствия – СЗП в дозе 15–25 мл/кг [2, 13]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание фибриногена в криопреципитате примерно в 3 раза выше, чем в СЗП, соответственно и объем, требующийся для инфузии, в 3 раза меньше [3].

Все пациенты, у которых активность F < 10 %, подлежат обязательному профилактическому лечению. У больных с активностью F от 10 до 40 % при условии тяжелых кровотечений также настоятельно рекомендуется профилактика [2]. Цель профилактики – добиться повышения уровня активности F > 20 %, что позволяет избежать жизнеугрожающих кровотечений [14]. Для профилактики используются криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела пациента каждые 4–6 нед, либо СЗП – 10 мл/кг каждые 4–6 нед [2].

У пациентов с дефицитом FXIII возможно образование ингибиторов, что может сильно повлиять на терапию. Протоколов лечения ингибиторной формы на данный момент не существует. Применяются следующие препараты с различным успехом: кортикостероиды, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин, сиролimus [15].

Профилактикой невынашивания беременности является обязательная терапия, призванная поддерживать активность F > 10 % на протяжении беременности, перед родоразрешением требуется дополнительное введение F [2].

На протяжении многих лет в мире успешно используют концентраты FXIII. Различают 2 концентрата – плазменный, содержащий обе субъединицы FXIII-A2B2, и рекомбинантный, который применяется у пациентов с дефектом субъединицы FXIII-A [16]. Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ [11].

Лечение пациентов с комбинированным дефицитом FV и FVIII

Лечение данных больных ставит перед клиницистом достаточно сложную задачу. Для замещения FV концентрат на сегодняшний день не разработан, в криопреципитате и КПК данный F отсутствует, поэтому единственной опцией остается применение СЗП. Для замещения FVIII имеется большой арсенал концентратов. Также надо учитывать различные периоды полужизни: для FV – 36 ч, для FVIII – 10–14 ч [17].

Для лечения острых кровотечений и в целях периоперативной профилактики у пациентов с дефицитом FV + FVIII рекомендуется применять СЗП в дозе 15–25 мл/кг, а также концентрата FVIII в дозе 20–40 МЕ/кг, чтобы поддерживать активность FV > 15–20 % и FVIII > 50 % [2]. При недостаточном эффекте есть сообщения об удачном использовании активированного эптакога альфа в дозе 90 мкг/кг [18].

При проведении малых оперативных вмешательств и в случаях минимальных проявлений кровоточивости можно ограничиться использованием транексамовой кислоты в дозе 20 мг/кг в/в 4 раза в день, либо применением активированного эптакога альфа в дозе 30–50 мкг/кг однократно. Профилактическая терапия пациентам, как правило, не требуется [2].

Во время беременности концентрация FV, как правило, не повышается, при этом активность FVIII повышается значимо [6]. Таким образом, перед родоразрешением пациенткам с активностью FV < 20 %

рекомендуется инфузия СЗП в дозе 15–25 мл/кг, чтобы добиться повышения его активности > 20–40 %. В дальнейшем рекомендуется проводить инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 12 ч не менее 3 дней, чтобы поддерживать активность FV > 20 %; если активность FVIII < 50 %, рекомендуется проводить заместительную терапию концентратом FVIII [2].

Лечение пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов

Основой лечения являются парентеральная или пероральная формы витамина K1 (препарат не зарегистрирован на территории РФ) [11]. Большинство пациентов полностью или частично отвечают на данную терапию, при этом есть случаи, когда не наблюдалось повышение активности F. Учитывая недоступность препарата витамина K₁ на территории РФ, по-видимому, альтернативным вариантом лечения таких пациентов в нашей стране является применение менадиона натрия бисульфита. Тем не менее эффективность и безопасность применения данного препарата у этих пациентов не оценена. В связи с отсутствием возможности применения витамина K₁ терапевтической опцией для таких больных остается применение 4-компонентных КПК в дозе 20–30 МЕ/кг или СЗП в дозе 15–25 мл/кг [2].

В литературе описан 1 случай удачной беременности и родов на фоне профилактического лечения витамином K₁ у пациентки с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых F: на протяжении всей беременности она получала ежедневную профилактику витамином K₁ в дозе 15 мг, на 38-й неделе состоялись удачные естественные роды, в послеродовом периоде в связи с кровотечением после проведенной эпизиотомии была проведена инфузия СЗП, таким образом, можно сделать вывод, что пациентки с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых F на фоне профилактической терапии могут выносить плод без геморрагических эпизодов [19].

Таблица 2. Зависимость уровня F от степени кровоточивости [20]

Table 2. Dependence factor level and clinical bleeding severity [20]

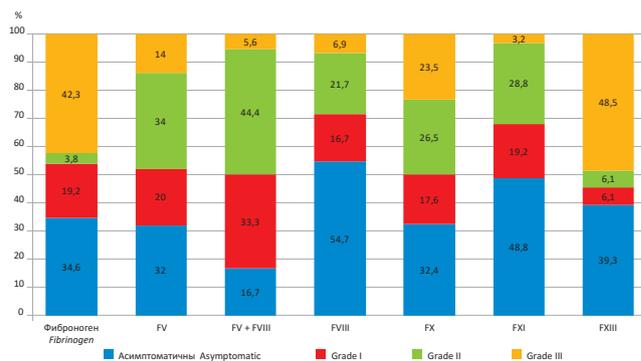
Вид дефицита Type of deficiency	Асимптомные Asymptomatic	Grade I, кровотечение Grade I, bleeding	Grade II, кровотечение Grade II, bleeding	Grade III, кровотечение Grade III, bleeding
Фибриноген, мг/дл Fibrinogen, mg/dL	113	73	33	0
FV, %	12	6	0,01	0
FV + VIII, %	43	34	24	15
FVII, %	25	19	13	8
FX, %	56	40	25	10
FXI, %	26	26	25	25
FXIII, %	31	17	3	0

Примечание. Grade 1 – кровотечения после травм, применения антикоагулянтов/антиагрегантов; Grade 2 – спонтанные минимальные кровотечения; Grade 3 – спонтанные крупные кровотечения.

Note. Grade 1 – bleeding that occurred after trauma or drug ingestion (antiplatelet or anticoagulant therapy); Grade 2 – spontaneous minor bleeding; Grade 3 – spontaneous major bleeding.

Заключение

Выраженная корреляция между активностью F и тяжестью геморрагического синдрома наблюдается при дефиците фибриногена, FX и FXIII, для всех остальных дефицитов наблюдается либо слабая корреляция (FV, FVII и сочетанный дефицит FV и FVIII), либо корреляции не наблюдается вовсе (FXI) (рисунок). Таким образом, при решении вопроса о применении профилактической терапии для дефицита фибриногена, FX и FXIII можно опираться на активность F. Для всех остальных дефицитов акцент должен делаться на учете персонального геморрагического анамнеза, предстоящих рисков оперативного вмешательства и оценке международного опыта (табл. 2).



Тяжесть геморрагических проявлений при РК [20]

Severity of hemorrhagic manifestations in RBDs [20]

Основой лечения РК остается замещение недостающего F. Самой оптимальной терапией является применение концентрата F. На данный момент имеются концентраты FI, FVII, FVIII, FXI и FXIII – из них на территории РФ зарегистрированы только концентрат FVII и активированный эптаконг альфа. Преимуществами концентратов являются возможность оптимального дозирования, малый объем инфузии, редкие аллергические реакции; концентраты – вирусинактивированные. На территории РФ разрешен к использованию КПК, который может применяться для

терапии дефицита FII, FVII, FX, криопреципитат при дефиците фибриногена и FXIII. Продолжает широко применяться СЗП, которая несмотря на свою доступность имеет большое количество недостатков: сложность адекватного дозирования, риск перегрузки объемом, риск передачи трансмиссивных инфекций. Мы находимся еще в начале длинного пути понимания и определения верной тактики в диагностике,

терапии и профилактике кровотечений при редких дефицитах F. Но благодаря нарастающим возможностям диагностических лабораторий, международной кооперации у нас накапливается опыт в понимании функции каждого из F и системы гемостаза в целом, что позволит в будущем добиться еще более глубокого понимания функции организма и, соответственно, создать более универсальную терапию для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mannucci P.M., Duga S., Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52. PMID: 15138162.
- 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;167:304–26. PMID: 25100430.
- 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.
- Зозуля Н.И., Свириной П.В. Диагностика и лечение редких коагулопатий: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. Национальные клинические рекомендации, 2014 г. [Zozulya N.I., Svirin P.V. Diagnosis and treatment rare bleeding disorders: Factor II, VII, X deficiency. National clinical guidelines, 2014. (In Russ.)].
- Tabibian S., Yavar S., 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.
- Stirling Y., Woolf L., North W.R., Seghatchian M.J., Meade T.W. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–82. PMID: 6084322.
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Woehrl D., Martinez M., Bolliger D. Hereditary heterozygous factor VII deficiency in patients undergoing surgery: clinical relevance. *Anaesthesist* 2016;65(10):746–54. PMID: 27586406.
- Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2014; 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage.
- van Geffen M., Mathijssen N.C.J., Holme P.A., Britta A.P., van Gorkom L., van Kraaij M.G.J., Masereeuw R., Peyvandi F., van Heerde W.L. Pharmacodynamics of recombinant activated factor VII and plasma-derived factor VII in a cohort of severe FVII deficient patients. *Thromb Res* 2013;132(2):256–62. PMID: 23834817.
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [State Register of Medicines. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)].
- Livnat T., Tamarin I., Mor Y., Winckler H., Horowitz Z., Korianski Y., Bar-Zakay B., Seligsohn U., Salomon O. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009;102:487–92. PMID: 19718468.
- Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.
- 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* 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001671.
- Key N.S., Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370(9585):439–48. PMID: 17679021.
- 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 Jun;35(4):439–46. PMID: 19598072.
- McMahon M.J., James A.H. Combined deficiency of factors II, VII, IX, and X (Borgschulte–Grigsby deficiency) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:808–9. PMID: 11336760.
- 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-Dolničar 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.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2020. Принята в печать: 27.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2020. Accepted for publication: 27.08.2020.