DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-74-79

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.04.2025
Принята к печати 21.05.2025

EDN: JFEYYE

Дефицит фактора свертывания XIII у детей: особенности диагностики, клинического течения и опыт проведения заместительной терапии

Д.Б. Флоринский[1], А.В. Пшонкин[1], А.В. Полетаев[1], Е.А. Серегина[1, 2], П.А. Жарков[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
[2]ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

Контактная информация:
Флоринский Дмитрий Борисович, канд. мед. наук, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmitriy.florinskiy@dgoi.ru

Дефицит фактора свертывания XIII (FXIII) является крайне редкой коагулопатией с распространенностью 1 случай на 2–3 млн. Данный дефицит характеризуется тяжелыми проявлениями кровоточивости в виде жизнеугрожающих кровотечений, в том числе повторных кровотечений в центральную нервную систему. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на начало 2025 г. наблюдались 16 человек с дефицитом FXIII. Мировым стандартом терапии данной патологии является применение концентрата FXIII. С 2023 г. дети с подтвержденным наследственным дефицитом FXIII получают данный концентрат при помощи фонда «Круг добра». На момент публикации статьи 9 из 12 детей, которым была назначена терапия концентратом FXIII, начали его получать. У всех пациентов на фоне применения данной терапии наблюдается отсутствие спонтанной кровоточивости. В статье описаны особенности клинической картины, фенотипа и проявлений кровоточивости у пациентов с дефицитом FXIII, а также представлен опыт применения терапии концентратом FXIII. В данном исследовании использованы ретроспективные неперсонифицированные данные пациентов, полученные в ходе рутинной клинической практики, поэтому оно не требовало одобрения этическим комитетом.
Ключевые слова: *редкие коагулопатии, дефицит фактора свертывания XIII, профилактика, концентрат фактора свертывания XIII, дети*

Флоринский Д.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 74–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-74-79

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.04.2025
Accepted 21.05.2025

Hereditary factor XIII deficiency in children: diagnostic and clinical features and clinical experience with replacement therapy

D.B. Florinskiy[1], A.V. Pshonkin[1], A.V. Poletaev[1], E.A. Seregina[1, 2], P.A. Zharkov[1]

[1]The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
[2]Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Correspondence:
Dmitry B. Florinskiy, Cand. Med. Sci., a hematologist at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: dmitriy.florinskiy@dgoi.ru

Factor XIII deficiency is an extremely rare bleeding disorder with a prevalence of 1 in 2–3 millions. This deficiency is characterized by severe bleeding manifestations: life-threatening bleeding, including recurrent bleeding into the central nervous system. Here, we report 16 cases of factor XIII deficiency in children who were under our observation at the beginning of 2025. The use of factor XIII concentrate is a global standard for the treatment of patients with factor XIII deficiency. Since 2023, children with confirmed hereditary factor XIII deficiency have been receiving this concentrate with the help of the Circle of Kindness Foundation. By the time of publication, 9 out of 12 children who had been prescribed treatment with factor XIII concentrate started to receive it. All the patients receiving this therapy do not have spontaneous bleeding. In this article, we describe clinical and phenotypical features as well as bleeding manifestations in the patients with factor XIII deficiency and present our experience with factor XIII concentrate therapy. Ethical approval was not required since the study involved the use of anonymized retrospective data obtained during routine clinical practice.
Key words: *rare bleeding disorders, factor XIII deficiency, prophylactic treatment, factor XIII concentrate, children*

Florinskiy D.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 74–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-74-79

Фактор свертывания XIII (FXIII) является фибринстабилизирующим, представлен про-гамма-трансглутаминазой, находящейся в плазме в форме гетеротетрамера (FXIII-A2B2), состоящего из носителя (FXIII-B2) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A2). Синтезируется как в гепатоцитах, так и в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах. Период полужизни составляет около 9–12 дней [1].

В каскаде свертывания крови FXIII участвует в конечной фазе, его активация вызывается тромбином. После активации FXIII ковалентно связывает 2 молекулы фибрина, таким образом происходит стабилизация фибринового сгустка [2]. Однако ролью в гемостазе действие FXIII не ограничивается. Также он принимает активное участие в процессах ангиогенеза, заживлении ран, сохранении беременности и кардиопротекции [2].

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 хромосоме1q31–32.1, и состоит из 12 экзонов, 11 интронов и охватывает геномную область 28 kb [3].

Дефицит FXIII – редкая аутосомно-рецессивная коагулопатия с приблизительной частотой встречаемости около 1 случая на 2–3 млн [4].

По литературным данным, для дефицита FXIII характерна корреляция между проявлениями геморрагического синдрома и количеством фактора, т. е. чем он ниже, тем серьезнее будут кровотечения [5]. По степени тяжести дефицит FXIII делят на тяжелую, когда антиген или активность фактора ниже 1%, среднетяжелую (от 1 до 4%) и легкую (выше 5%) формы. Наиболее тяжелый геморрагический синдром характерен для пациентов с количеством фактора менее 1%. При тяжелой форме отмечается высокая частота внутричерепных кровоизлияний (до 40%), кровотечений со слизистых (до 30%). Особенностью клинических проявлений данного дефицита также является ранний дебют (у большинства пациентов это 1 месяц жизни) и наличие кровотечения из пуповинного остатка, которое нередко требует заместительных гемотрансфузий. У больных с активностью фактора выше 5% наличие жизнеугрожающих кровотечений достаточно нетипично и постановка диагноза у них может быть затруднительна ввиду лимитированного доступа к диагностике дефицита FXIII [6]. Особенностью данного дефицита также являются повторные эпизоды невынашивания беременности, что наблюдается в основном у пациенток с количеством фактора менее 5% [7].

Диагностика

Основой диагностики дефицита FXIII является хорошо собранный анамнез, особенно факт кровотечения из пуповинного остатка и выраженный геморрагический синдром без нарушений со стороны стандартной коагулограммы. Далее необходимо определение активности или антигена FXIII [8].

Так как пациенты с данным дефицитом имеют тяжелый фенотип кровоточивости, во всех случаях с количеством фактора ниже 5% рекомендована профилактическая заместительная терапия FXIII [8].

При наличии концентрата FXIII его вводят в дозе 40 Ед/кг в среднем каждые 4 нед для поддержания дефицитного фактора на уровне выше 5%. Тот же принцип характерен и для профилактики невынашивания беременности у пациенток с данным дефицитом.

Для лечения острых кровотечений также применяется FXIII в дозе 40 Ед/кг с дальнейшим повторным введением 20 Ед/кг при необходимости. Альтернативным методом терапии при отсутствии концентрата является применение криопреципитата – 1 доза на 10 кг массы тела, в случае его отсутствия – свежезамороженной плазмы в дозе 15–25 мл/кг [9]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание FXIII в нем примерно в 3 раза выше, чем в свежезамороженной плазме, соответственно, и объем, требующийся для инфузии, в 3 раза меньше [10].

В целях профилактической терапии также возможно использование криопреципитата – 1 доза на 10 кг массы тела каждые 4–6 нед, либо свежезамороженной плазмы 10 мл/кг каждые 4–6 нед [11].

Ранее нами описан клинический случай попытки профилактического лечения пациентки с тяжелым дефицитом FXIII криопреципитатом с исследованием фармакокинетики FXIII, которое показало, что пациентке для поддержания активности дефицитного фактора требовалось около 2 трансфузий в месяц, соответственно, и 2 госпитализации в стационар в месяц, что, конечно же, не может способствовать комплаентности терапии [12].

На сегодняшний день существует 2 вида концентратов FXIII: плазматический, содержащий субъединицы A и B, и рекомбинантный, содержащий только субъединицу A (около 95% всех пациентов) [13]. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации (РФ). Однако с 2023 г. в рамках благотворительной программы плазматический концентрат закупается фондом «Круг добра» для детей с дефицитом FXIII, проживающих на территории РФ.

Цель данной работы – продемонстрировать особенности диагностики и клинического течения дефицита FXIII у детей, а также представить опыт применения концентрата FXIII у данных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании использованы ретроспективные неперсонифицированные данные пациентов, полученные в ходе рутинной клинической практики, поэтому оно не требовало одобрения этическим комитетом. Оценивался геморрагический синдром на основании данных анамнеза и опросника кровоточивости для детей (Pediatric Bleeding Questionnaire, PBQ) [14], исследование антигена FXIII (HemosIL Factor XIII Antigen, Instrumentation Laboratory, США) в большинстве случаев проводилось в лаборатории гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, однако некоторые образцы были исследованы по месту жительства. Оценивались также пол, возраст пациентов, время первого эпизода кровоточивости и возраст постановки диагноза. Концентрат FXIII всегда

назначался специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева из расчета 40 МЕ/кг каждые 28 дней внутривенно. Его эффективность определялась при помощи повторного сбора геморрагического анамнеза и субъективной оценки лечащими докторами по месту жительства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент анализа в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наблюдались 16 детей с дефицитом FXIII в возрасте от 9 месяцев до 16 лет, среди которых преобладали девочки (n = 13; 81%) (*таблица*).

Антиген дефицитного FXIII минимально составлял 0,7%, самое высокое значение – 47,8%. У большинства пациентов (n = 13; 81%) концентрация FXIII не превышала 5%. У 15 (94%) из 16 пациентов первые проявления геморрагического синдрома были зарегистрированы на первом году жизни и у 13 из них – на первом месяце жизни. Медиана возраста постановки диагноза составила 6 лет, при этом минимальный возраст составил 9 месяцев, а максимальный – 16 лет (*таблица*).

Все наблюдаемые пациенты имели значимые проявления геморрагического синдрома. Так, минимальное значение по шкале PBQ составило 7 баллов, максимальное – 16 баллов.

При анализе зависимости выраженности проявлений геморрагического синдрома от количества FXIII не было получено значимой корреляции (*рисунок 1*). Коэффициент корреляции (τ) Кендалла составил –0,31 (p = 0,12). Однако все пациенты, включенные в данный анализ, имели высокое значение по шкале PBQ (*таблица*).

При анализе проявлений кровоточивости (*рисунок 2*) наиболее часто наблюдался кожный геморрагический синдром, характеризовавшийся появлением крупных гематом, которые неоднократно требовали госпитализаций и проведения гемостатической терапии. Также для данной группы пациентов была характерна высокая частота кровотечений из пуповинного остатка (75%) и в центральную нервную систему (ЦНС) (62%), в том числе повторных (у 3 пациентов). Немного реже встречались кровотечения после удаления зубов и при мелких ранах/ссадинах. При этом кровотечения со слизистых, в частности из носа, меноррагии и гемартрозы наблюдались крайне редко, а послеоперационные кровотечения в нашей группе пациентов не встретились вовсе.

С 2023 г. благодаря программе благотворительного фонда «Круг добра» для терапии кровотечений

Таблица
Пациенты с дефицитом FXIII

Table
Patients with factor XIII (FXIII) deficiency

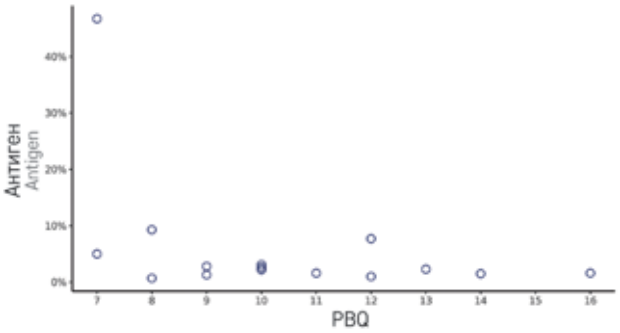
Пациент Patient	Антиген FXIII, % FXIII antigen, %	Шкала PBQ, баллы PBQ The PBQ, scores	Возраст первых проявлений Age of first manifestations	Возраст постановки диагноза Age of diagnosis	Время от первых проявлений до постановки диагноза Time from disease onset to diagnosis
№1	2,6	10	1 месяц 1 month	4 года 4 years	4 года 4 years
№2	9,3	8	1 месяц 1 month	12 лет 12 years	12 лет 12 years
№3	2,3	13	1 месяц 1 month	13 лет 13 years	13 лет 13 years
№4	1,6	16	1 месяц 1 month	16 лет 16 years	16 лет 16 years
№5	2,2	10	1 месяц 1 month	2 года 2 years	2 года 2 years
№6	1,5	14	1 месяц 1 month	2 года 2 years	2 года 2 years
№7	3,1	10	7 месяц 7 months	5 лет 5 years	4,5 года 4.5 years
№8	5	7	7 месяц 7 months	4 года 4 years	3,5 года 3.5 years
№9	1	12	1 месяц 1 month	8 лет 8 years	8 лет 8 years
№10	46,7	7	5 лет 5 years	16 лет 16 years	11 лет 11 years
№11	1,6	11	1 месяц 1 month	16 лет 16 years	16 лет 16 years
№12	0,7	8	1 месяц 1 month	6 лет 6 years	6 лет 6 years
№13	1,3	9	1 месяц 1 month	4 года 4 years	4 года 4 years
№14	2,8	9	1 месяц 1 month	9 месяцев 9 months	9 мес 9 months
№15	7,7	12	1 месяц 1 month	3 года 3 years	3 года 3 years
№16	2,0	12	1 месяц 1 month	9 лет 9 years	9 лет 9 years

и в качестве профилактического лечения пациенты с дефицитом FXIII обеспечиваются плазматическим концентратом FXIII (Фиброгаммин, CSL-Behring, Германия). Для профилактического лечения препарат применяется в стандартной дозе 40 МЕ/кг 1 раз в 28 дней. Из 16 пациентов на момент анализа 9 были обеспечены данным препаратом и применяли его в целях профилактики кровотечений или в случае кровотечения.

Согласно сообщениям лечащих врачей по месту жительства, осуществляющих наблюдение пациентов за период 12 мес профилактических введений в дозе 40 МЕ/кг, ни у одного пациента, начавшего терапию данным концентратом, не отмечалось проявлений спонтанной кровоточивости и/или тяжелых кровотечений. Кроме того, в ходе интервью лечащих врачей не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений, ассоциированных с применением данного препарата.

Рисунок 1
Корреляция антигена FXIII и выраженности геморрагического синдрома по данным шкалы PBQ

Figure 1
A correlation between FXIII antigen and bleeding severity evaluated using the PBQ



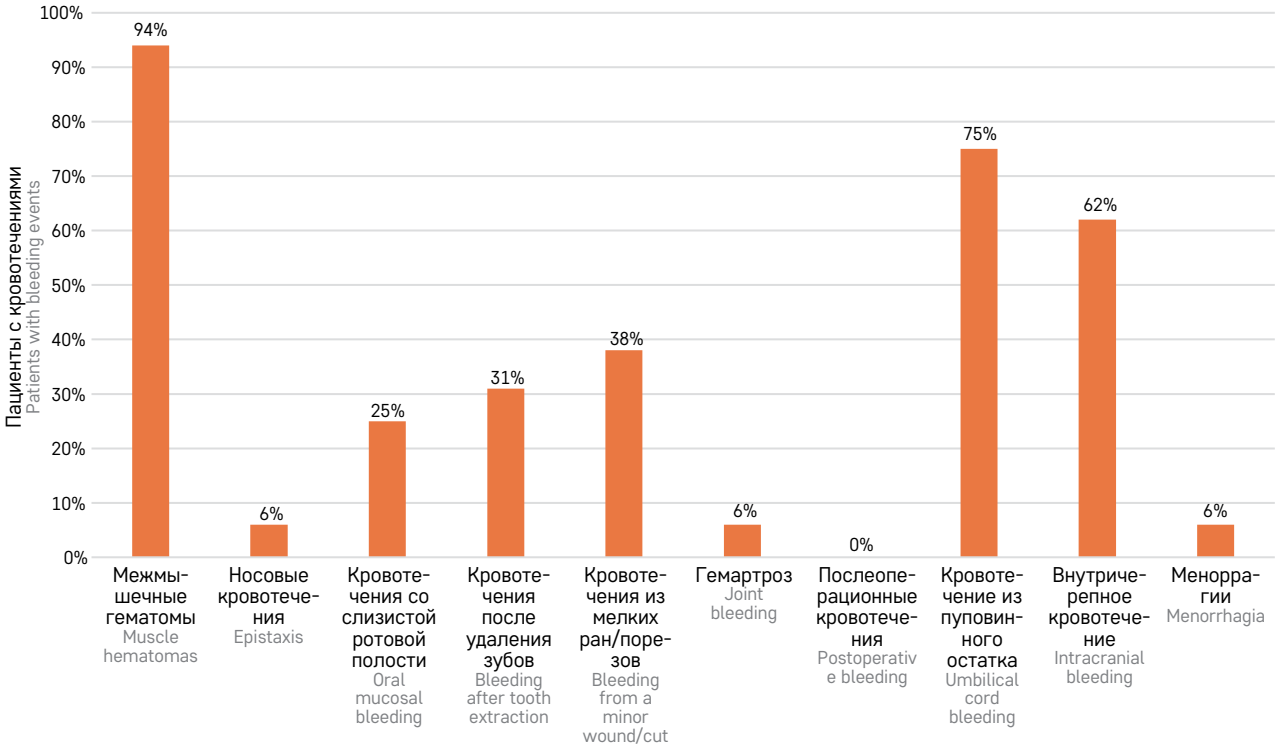
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами представлена достаточно крупная группа пациентов с крайне редким дефицитом FXIII. Учитывая мировой опыт, мы можем подтвердить, что данная патология ассоциирована с крайне тяжелым фенотипом кровоточивости. У всех пациентов, вошедших в исследование, было определено высокое значение баллов по шкале PBQ, отражающее тяжесть кровотечений. Также выявлено большое число пациентов с кровотечением в ЦНС – более половины, что также соотносится с описанными случаями в мировой практике, где выявляется большое число больных с внутричерепными кровоизлияниями [4, 8].

Отдельно стоит отметить длительный период времени, предшествующий установлению диагноза дефицита FXIII. Медиана времени от момента первых клинических проявлений до постановки диагноза составила 6 лет, а время от первых проявлений до начала лекарственного обеспечения – около 7 лет, что характеризует неудовлетворительную диагностику данного дефицита на территории РФ. Хочется также отметить один из достаточно специфичных

Рисунок 2
Виды кровотечений у пациентов с дефицитом FXIII

Figure 2
Types of bleeding in the patients with FXIII deficiency



симптомов, характерных для дефицита FXIII – кровотечение из пуповинного остатка, которое встретилось у более двух третей пациентов и является одним из характерных признаков дефицита FXIII. Наличие малого количества меноррагий и послеоперационных кровотечений связано в основном с возрастом пациенток на момент анализа (медиана 6 лет), а также отсутствием оперативных вмешательств в анамнезе.

В нашем исследовании в основном (81%) были представлены пациенты с крайне низким содержанием FXIII – менее 5%, что изначально предполагает наличие тяжелых кровотечений [7, 8]. Возможно, многие пациенты с легкими формами дефицита FXIII так и остаются без диагноза в связи с низкой доступностью диагностики.

Результаты, полученные по данным корреляции геморрагических проявлений и количества FXIII, не должны нас удивлять и вводить в заблуждение. Хотя в данной работе не было получено достоверно значимой корреляции выраженности геморрагических проявлений по шкале PBQ со степенью снижения концентрации FXIII, это не означает, что она отсутствует в популяции. Во многом отсутствие данной корреляции можно объяснить тем фактом, что у большинства пациентов (11 из 16; 69%) антиген FXIII не превышал 3% и все из них имели выраженные проявления геморрагического синдрома (62% (10 из 16 пациентов) – кровотечения в ЦНС). В то же время у 3 пациентов с количеством фактора выше 3% наблюдались кровотечения в ЦНС, в 2 случаях они были неспровоцированными. Также у пациентки с количеством фактора 5% после минимальной травмы наблюдалось образование обширной забрюшинной гематомы. По литературным данным [3, 4, 8], у пациентов с количеством FXIII менее 5% наблюдаются наиболее выраженные проявления геморрагического синдрома. В наиболее крупной работе [15], где были проанализированы данные о 64 пациентах с дефицитом FXIII, наиболее тяжелый геморрагический синдром наблюдался у больных с количеством фактора ниже 15%, именно поэтому авторы постулируют необходимость проведения обязательной первичной заместительной профилактики пациентам с концентрацией антигена даже менее 15% [15].

Из 16 пациентов, представленных в настоящей работе, 12 детям с медианой концентрации антигена FXIII 2,1% была назначена терапия концентратом FXIII (Фиброгаммин, CSL-Behring, Германия). Девочке с количеством фактора 9,3% было рекомендовано введение концентрата только в случае кровотечения, остальным 11 пациентам в соответствии с международными рекомендациями [15] была назначена терапия концентратом FXIII в качестве профилактики 1 раз в 28 дней. Из 12 пациентов 9 получили хотя бы 1 введение 40 МЕ/кг концентрата FXIII в профилактической дозе и у них полностью отсутствовала спонтанная кровоточивость, что указывает на хорошую эффективность данного препарата. По данным проведенных фармакокинетических исследований, безопасности и эффективности этого препарата было показано, что при его применении у 13 пациентов также не наблюдалось кровотечений и значимых побочных реакций [16]. В другом исследовании [17] при сравнении с группой контроля без факторной терапии у 7 пациентов наблюдалось 0,2 эпизода кровоточивости в год, в группе контроля же – 2,5 эпизода спонтанной кровоточивости, также не было выявлено и значимых побочных реакций на введение концентрата [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит FXIII является редкой коагулопатией с тяжелым фенотипом кровоточивости. Специфическими для данного заболевания геморрагическими проявлениями являются кровотечения из пуповинного остатка и высокая частота внутричерепных кровоизлияний, в том числе повторных. Основой терапии данного дефицита является применение концентрата FXIII как по факту кровотечения, так и в профилактическом режиме. Применение данного концентрата позволяет снизить спонтанную кровоточивость и избежать жизнеугрожающих кровотечений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID
Florinskiy D.B. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4555-9337
Zharkov P.A. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4384-6754
Poletaev A.V. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5209-2099
Pshonkin A.V. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2057-2036
Seregina E.A. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7534-3863

Литература / References

1. Komáromi I., Bagoly Z., Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. J Thromb Haemost 2011; 9 (1): 9–20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x
2. Karimi M., Bereczky Z., Cohan N., Muszbek L. Factor XIII Deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35 (4): 426–38. DOI: 10.1055/s-0029-1225765
3. Tahlan A., Ahluwalia J. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. Arch Pathol Lab Med 2014; 138 (2): 278–81. DOI: 10.5858/arpa.2012-0639-RS
4. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. Blood Rev 2016; 30 (6): 461–75. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.002
5. Kohler H.P., Ichinose A., Seitz R., Ariens R.A.S., Muszbek L.; Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost 2011; 9 (7): 1404–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.x
6. Naderi M., Dorgalaleh A., Alizadeh S., Tabibian S., Hosseini S., Shamsizadeh M., Bamedi T. Clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest group of patients with severe factor XIII deficiency. Int J Hematol 2014; 100 (5): 443–9. DOI: 10.1007/s12185-014-1664-1
7. Inbal A., Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. Semin Thromb Hemost 2003; 29 (2): 171–4. DOI: 10.1055/s-2003-38832
8. Hsieh L., Nugent D. Factor XIII deficiency. Haemophilia 2008; 14 (6): 1190–200. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01857.x
9. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., et al.; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014; 167 (3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058
10. Caudill J.S.C., 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. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02021.x
11. Sharief L.A.T., Kadir R.A. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. Haemophilia 2013; 19 (6): e349–57. DOI: 10.1111/hae.12259
12. Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Фёдорова Д.В., Серёгина Е.А., Урсуленко Е.В. и др. Дефицит XIII фактора – там, где мы можем спасти. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8 (4): 90–4. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-90-94 [Florinsky D.B., Pshonkin A.V., Poletaev A.V., Fedorova D.V., Seregina E.A., Ursulenko E.V., et al. Factor XIII deficiency – where we can save. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021; 8 (4): 90–4. (In Russ.)].
13. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. Semin Thromb Hemost 2016; 42 (4): 440–4. DOI: 10.1055/s-0036-1572324
14. Яфошкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Федорова Д.В., Полетаев А.В., Серегина Е.А. и др. Оценка чувствительности и специфичности детского опросника кровоточивости при различных геморрагических заболеваниях. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021; 100 (3): 35–41. [Yafoshkina T.Yu., Florinskiy D.B., Pshonkin A.V., Fedorova D.V., Poletaev A.V., Seregina E.A., et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of the Pediatric bleeding questionnaire in various hemorrhagic disorders. Pediatria n.a. G.N. Speransky 2021; 100 (3): 35–41. (In Russ.)].
15. Menegatti M., Palla R., Boscarino M., Bucciarelli P., Muszbek L., Katona E., et al.; PRO-RBDD study group. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. J Thromb Haemost 2017; 15 (9): 1728–36. DOI: 10.1111/jth.13772
16. Nugent D., Ashley C., García-Talavera J., Lo L., Mehdi A., Mangione A. Pharmacokinetics and safety of plasma-derived factor XIII concentrate in patients with congenital factor XIII deficiency. Haemophilia 2015; 21 (1): 95–101.
17. 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 (2): 316–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02123.x