НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2022_3_105
УДК 616.151.514-053.2

[1]Максимова О.Г., [1]Батаева Е.П., [2]Рахматуров А.Г., [2]Кудрявцева А.И., [1]Петрухина И.И., [3]Кряжева О.И., [3]Сизенко В.А.

ДЕФИЦИТ XIII ФАКТОРА СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ – БОЛЕЗНЬ ЛАКИ-ЛОРАНДА: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а
[2]Государственное учреждение здравоохранения «Краевая детская клиническая больница», 672027, ул. Новобульварная, 20
[3] Государственное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672027, ул. Ленинградская, 104

Резюме: *В предложенной статье представлен современный обзор литературы, освещающий механизм развития, клинические, лабораторные критерии и тактики ведения детей с редкой коагулопатией – дефицитом фактора XIII свертывания крови (болезнью Лаки-Лоранда). Обзор проиллюстрирован ярким клиническим примером заболевания девочки раннего возраста с описываемой патологией, проявившейся неоднократными рецидивирующими кровотечениями с периода новорожденности, подтвержденной при помощи специфического молекулярно-генетического исследования.*
Ключевые слова: *коагулопатия, кровотечение, дефицит 13 фактора свертывания крови, гемостаз, ребенок.*

[1]Maksimova O.G., [1]Bataeva E.P., [2]Rakhmaturov A.G. [2]Kudryavtseva A.I., [1]Petrukhina I.I., [3]Kryazheva O.I., [3]Sizenko V.A

COAGULATION FACTOR XIII DEFICIENCY – LAKI-LORAND DISEASE: SCIENTIFIC REVIEW AND A CASE REPORT

[1] Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, 672000
[2] Regional children's clinical hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, 672027
[3]GUZ "Zabaikalsky regional oncological dispensary", 104 Leningradskaya str., Chita, 672027

Abstract*: The proposed article presents a modern review of the literature covering the mechanism of development, clinical, laboratory criteria and tactics conducting of children with rare coagulopathy – deficiency of factor XIII of blood coagulation (Laki-Lorand disease). The review is illustrated by a spectacular clinical example of an early-age girl with the described pathology, manifested by repeated recurrent bleedings from the newborn period, confirmed by a specific molecular genetic testing.*
Key words: *coagulopathy, bleeding, deficiency of blood-coagulation factor 13, hemostasis, child.*

Дефицит XIII фактора является редким расстройством кроветворения, с частотой встречаемости около 1-2 на 1 000 000 населения. Впервые о существовании заболевания предположили в 1948 г. Позже учеными США Кальманом Лаки и Ласло Лорандом был идентифицирован XIII фактор свёртывания крови [1]. К. Лаки – доктор медицины руководитель лаборатории биофизической химии в Национальном институте артрита, диабета, болезней пищеварении и почек. Л. Лоранд – биохимик, почетный профессор клеточной и молекулярной биологии в Медицинской школе Файнберга. Во время совместной работы в лаборатории Альберта Сент-Дьердя, занимаясь исследованиями в области коагуляции, учеными было открыто вещество, которое стало известно как фактор Лаки-Лоранда или фактор XIII [2].

Чтобы понять суть заболевания, необходимо вспомнить процесс свёртывания крови, осуществляемый в 3 фазы. В заключении первой, благодаря известной последовательности реакций, происходит образование протромбиназы, вторая завершается образованием тромбина из протромбина (FII в FIIa); третья характеризуется организацией фибринового сгустка. Переход фибриногена в фибрин включает также 3 этапа. Сначала от фибриногена отщепляются 2 фибринпептида А и два фибринпептида В, индикатором процесса является фактор FIIa, в итоге образуются дез-ААВВ-фибрин-мономеры, каждая из которых несёт 4 свободные связи, способные многократно наращивать свою массу при взаимодействии с фибриногеном или фибринмономерами. На втором этапе создаются вначале димеры и олигомеры фибрина, под влиянием процесса полимеризации, которые впоследствии успешно трансформирующиеся в волокна фибрина – протофибриллы легкорастворимого фибрина, или фибрина s (soluble), способный быстро лизироваться протеазами (плазмином, трипсином). В третий этап в процесс вмешивается FXIII и индуцирует образование фибрина, который после активации тромбином переходит в активную форму – FXIIIa и в присутствии ионов Ca^{2+} и прошивает фибринполимеры дополнительными перекрёстными связями, благодаря чему появляется стабильный сгусток фибрина – труднорастворимый фибрин, или фибрин I (insoluble), который практически невозможно разрушить ферментами [2].

Фибрин-стабилизирующий фактор (ФСФ, FXIII), фибриназа, фактор Лаки-Лоранда стабилизирует фибрин, служит нормализатором репарации и индуктором коммуникации эндотелиальных клеток. Фактор является про-гамма-трансглутаминазой, циркулирует в кровотоке в виде гетеротетрамера (FXIII-A2B2), состоит из 2 субъединиц: носителя (FXIII-B2) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A2). Фактор образуется в печени (фибробластами), в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах, его период полужизни составляет 9-12 дней. Субъединица FXIII-A кодируется геном, состоящим из 15 экзонов и 14 интронов. Ген охватывает геномную область 160 kb и находится на хромосоме 6p24-25. Субъединица FXIII-B кодируется геном, расположенным на хромосоме 1q3132.1, и состоит из 12 экзонов и 11 интронов, охватывая геномную область 28 kb [2-4].

Гомозиготный врожденный дефицит FXIII может быть обусловлен дефектами либо *F13A* (дефект 2-го типа), либо *F13B* (дефект 1-го типа). Пациенты с дефицитом типа 2 (FXIII-A) имеют гораздо большую склонность к кровотечениям, чем пациенты с дефицитом типа 1 (отсутствует FXIII-B). Разница обусловлена сохранением внутриклеточного FXIII-A у пациентов с 1 типом. FXIII состоит из слабо связанных между собой двух субъединиц «А», обладающих трансглутминазной активностью, и двух «В», являющихся белками-носителями. Количественное соотношение указанных субъединиц у всех равное, но по завершении свёртывания крови в сыворотке остаётся 6-15% субъединиц «А» и почти весь компонент «В». В тромбоцитах накапливаются субъединицы «А», в их гранулярном аппарате, именно поэтому они появляются в местах нарушения целостности сосудов и улучшают качество фибринового сгустка. При наследственных дефицитах фактора Лаки-Лоранда преимущественно нарушена субъединица «А». При ДВС синдроме также потребляется и истощается только компонент «А». Ген *F13A*, кодирующий субъединицу «А» FXIII, находится в локусе 6p25-p24. Ген *F13B*, кодирующий субъединицу «В» FXIII, располагается в локусе 1q31-q32.1 [2-4].

Клиническая картина. Отмечено, что активность FXIII находится в обратной зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома [5,6,7]. Например, при активности фактора ниже 1 % у большинства детей, как правило, дебют кровотечений наблюдается в неонатальном периоде в виде кровоточивости из пуповинного остатка (80 %), внутричерепных кровоизлияний (30 %), кровотечений со слизистых (30 %). Во время беременности у женщин с низким уровнем FXIII наблюдаются повторные эпизоды невынашивания, что диктует необходимость профилактической терапии. Если активность фактора составляет от 1 до 4 %, вероятность тяжелых кровотечений намного ниже – чаще случаются кровотечения после травмы, межмышечные гематомы, носовые кровотечения,

гемартрозы. У пациентов с активностью фактора выше 4 % тяжелых кровотечений практически не случается [2-4, 8].

Дефицит ФСФ, болезнь Лаки-Лоранда наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозигот уровень FXIII в плазме определяется ниже 5%, и заболевание проявляется выраженным геморрагическим синдромом. У гетерозиготных носителей преобладает латентное течение болезни. Наиболее патогномоничным диагностическим критерием дебюта дефицита ФСФ является сохраняющиеся сукровичные или кровянистые выделения из пупка, длительная его заживляемость. Внутричерепные кровоизлияния у детей первого года жизни, нередко способные вызвать джексоновскую эпилепсию, занимают второе по частоте место в диагностическом профиле больных болезнью Лаки-Лоранда. При этом возможны желудочно-кишечные, почечные кровотечения, кровоизлияния в брюшную полость и забрюшинное пространство, имитирующие острый абдоминальный синдром или почечную колику. Третьим важным симптомом выраженного дефицита FXIII является плохое заживление ран, корригируемое использованием гемопрепаратов, содержащих фибриназу. У детей более старшего возраста в клинике преобладают микроциркуляторная кровоточивость и замедление после травмы или хирургического вмешательства регенерации кожных покровов. При лёгких формах болезни с уровнем FXIII в плазме выше 3-5% преимущественно наблюдаются посттравматические кровотечения. Возможны бессимптомные формы болезни Лаки-Лоранда [2].

Диагностика. Постановка диагноза осуществляется при тщательном изучении семейного, геморрагического анамнеза, при нормальных показателях стандартных коагулогических тестов, определении активности и антигена субъединиц FXIII: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B. Подтверждает наследственный дефицит ФСФ генетический анализ – мутация *F13A*, *F13B* [3, 5, 9].

Купирование кровотечений достигается трансфузиями концентрата FXIII (Фиброгаммина Р), свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата. Фиброгаммин Р представляет собой концентрат гетеротетрамера FXIII, полученный из плазмы, не зарегистрирован в России, одобрен в Европе и в 2011 году одобрен FDA как корифакт для использования в США. Рекомбинантный продукт FXIII, состоящий только из субъединицы А, также проходит клинические испытания.

Несмотря на то, что результаты лабораторных исследований имеют решающее значение для постановки диагноза, необходимо помнить некоторые правила. Во-первых, изменения лабораторных тестов часто обнаруживаются только в момент геморрагического эпизода. Во-вторых, нормальные лабораторные показатели у больных, имевших в анамнезе повышенную кровоточивость, не свидетельствуют об отсутствии у них заболевания (в таких случаях рекомендуются повторные, часто многократные обследования). В-третьих, часть лабораторных тестов, применяемых для исследования системы гемостаза, недостаточно чувствительны (например, определение времени свертывания крови). При этом, результаты такого информативного теста, как определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), изменяются у больного лишь при снижении недостающего фактора до ранее указанных уровней. Необходимо отметить, что и признаки кровоточивости появляются обычно тогда, когда содержание какого-либо фактора становится ниже этого критического уровня.

В качестве демонстрации представляем выписку из истории болезни Екатерины З., 2 лет, находившейся на стационарном обследовании и лечении в Краевой детской клинической больнице (КДКБ) г. Читы. Ребёнок от 2 беременности, 2 оперативных родов (плановое кесарево сечение – рубец на матке) на сроке 40 недель. Беременность протекала на фоне артериальной гипотензии, тахикардии. Масса при рождении – 3650 г, длина тела – 51 см. У родственников повышенной кровоточивости не отмечено. Состояние после рождения ребенка расценено как удовлетворительное. Новорождённая была выписана домой на 4-е сутки жизни. На 5-е сутки после отторжения пуповинного остатка отмечалось обильное кровотечение из пупочной ранки. Педиатром поликлиники по месту жительства

рекомендована давящая повязка, но кровотечение не останавливалось. В экстренном порядке девочка была госпитализирована в отделение патологии новорождённых ГУЗ КДКБ, где проведена гемостатическая терапия. Выполнено оперативное лечение: минилапаротомия, перевязка пупочной вены. В послеоперационном периоде отмечалась тяжёлая постгеморрагическая анемия, в связи с чем проводилась гемотрансфузия эритроцитарной массы. Изменений со стороны скрининговых показателей гемостаза не выявлено. Со второго полугодия жизни, когда ребенок начал активно двигаться, мать стала отмечать на теле девочки экхимозы, обширные гематомы различных размеров. В июне 2020 года проведено лабораторное обследование: активность FVII, агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда были в пределах нормы. 01.09.2021 года девочка получила травму мягких тканей области лба (ударилась об угол холодильника), сознание не теряла, рвоты не отмечалось. Образовалась гематома, нарастающая в динамике в течение последующих дней. 06.09.2021 г. проведена пункция гематомы лба, но отек мягких тканей лба сохранялся. 16.09.2021 г. больная была госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии ГУЗ КДКБ. При госпитализации у пациента отмечалась асимметрия лица за счет выраженного отека мягких тканей в области лба размером 5х4,5 см, отек возвышался над поверхностью, кожа над ним была синюшного цвета, не напряжена, в глубине образования определялась флюктуация, при пальпации болезненности не наблюдалось. При физикальном обследовании по органам и системам изменений не выявлено. 17.09.2021 г. проведена пункция гематомы – получено 40 мл темной крови, наложена давящая повязка, продолжена симптоматическая терапия. Проведено обследование. Общий анализ крови: гемоглобин – 117 г/л; эритроциты – 4,4х10/^{12}/л, лейкоциты – 7,6х10/^{9}/л, нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 42%, моноциты – 4%, тромбоциты – 319х10/^{9}/л, СОЭ – 27мм/ч. Коагулограмма: фибриноген 1,89г/л, ПТВ – 12,9с, ПТИ – 104,6%, АЧТВ – 20с, МНО – 1,4, ТВ – 14,8 с, АТ-III – 103%. Активность факторов свертывания крови: FII-115,3%, FV 96,5%, FVIII – 86,4%, FIX – 92,5%. В динамике после ежедневной пункции гематома наполнялась вновь. 21.09.2021 г. выполнено вскрытие и дренирование гематомы. В послеоперационном периоде вновь появились признаки нарастания гематомы на фоне проводимой гемостатической терапии: транексам, октаплекс, дважды трансфузии СЗП из расчета 15мл/кг. 25.09.2021 г. в связи с отрицательной динамикой ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации № 1 для обследования и проведения гемостатической, антианемической терапии. На фоне трансфузии СЗП выполнено повторное хирургическое удаление гематомы. В динамике кровотечение купировалось. С предположением о дефиците FXIII девочка была направлена на консультацию гематолога и обследование в лабораторию ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ России для уточнения диагноза и подбора терапии, где определили активность FXIII, составившего 2,2% (дата исследования 03.11.2021). Молекулярно-генетическое исследование гена F13AI методом прямого секвенирования по Сенгеру выявило у ребенка гетерозиготную замену одного нуклеотида c.691-1G>A. В экзоне 8 обнаружена гетерозиготная замена c. 998 G>T, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона p. Gly330Ter (G330*).

Таким образом, у девочки верифицирован дефицит FXIII. С заместительной целью выполнены дважды трансфузии В(III) криопреципитата. Через 30 минут после трансфузии криопреципитата фармакокинетика фактора свертывания крови FXIII составила 10,8%, целевое значение остаточной активности FXIII – 5-20%. Выписана из отделения с **клиническим диагнозом:** Наследственный дефицит XIII фактора свертывания крови тяжелой степени (2,2%). Рекомендовано: продолжить терапию криопреципитатом 3 дозы (не менее 120 мл) внутривенно каждые 14 дней в условиях стационара по месту жительства. При абсолютной недоступности криопреципитата возможно использование СЗП 30 мл/кг, прием транексамовой кислоты 125 мг х3 раза/с внутрь постоянно длительно. Помимо этого, рекомендованы выбор малотравматичных видов спорта, профессиональной деятельности, тщательное планирование беременности.

Заключение. Редкие коагулопатии занимают около 3-5 % всех наследственных гемостазиопатий. Частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протромбина и фактора XIII. Дефицит FXIII по данным Всемирной федерации гемофилии и национальных регистров составляет 6,5 % среди редких коагулопатий [3, 10, 11]. В определённой степени этим фактом объясняются трудности диагностики патологии. Кроме того, отсутствуют специфические клинические проявления, скрининговые лабораторные критерии редких коагулопатий у детей. Для постановки диагноза подобных заболеваний требуется тщательная оценка семейного анамнеза, симптомов болезни, наличие хорошо оснащенной лаборатории. Заподозрить дефицит фактора Лаки-Лоранда позволяет имеющееся несоответствие между выраженным геморрагическим синдромом у пациента и отсутствием отклонений в стандартной коагулограмме. В рассматриваемом нами случае у девочки 2 лет отмечался характерный «пупочный синдром», несоответствие тяжёлого геморрагического синдрома и нормальных традиционных гемостазиологических лабораторных показателей, что заставило заподозрить редкий дефицит XIII фактора свёртывания крови и направить пациента для дальнейшей диагностики в специализированный стационар.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов в публикацию:

1. Максимова О.Г. – 35% (анализ литературы по теме исследования, написание статьи).
2. Батаева Е.П. – 20% (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).
3. Рахматуров А.Г. – 10% (сбор и интерпретация данных по истории болезни пациента, направление на молекулярно-генетическое исследование).
4. Кудрявцева А.И. – 10% (сбор и интерпретация данных по истории болезни пациента).
5. Петрухина И.И. – 5% (анализ литературы по теме исследования).
6. Кряжева О.И. – 10% (сбор данных, их интерпретация, предоставление информации по обследованиям ребенка в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер»).
7. Сизенко В.А. – 10% (сбор данных, их интерпретация, предоставление информации по обследованиям ребенка в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер»).

Список литературы:

1. Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: From basic research to medicine. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. 3(7). 1337-1348. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01213.x.
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Новосибирск. Наука. 2018. ISBN 978-5-02-038708-9.
3. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. 1(7). С. 54-63. DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
4. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. Blood Rev. 2016. 30(6). 461-475. DOI 10.1016/j.blre.2016.06.002.
5. Ogawa Y. Acquired autoimmune coagulation factor XIII/13 deficiency. Rinsho Ketsueki. 2020. 61(7). 799-808. DOI 10.11406/rinketsu.61.799.
6. Ichinose A. Diagnosis and treatment of acquired factor XIII/13 deficiencies: for all doctors treating the MHLW's designated intractable diseases. Rinsho Ketsueki. 2015. Oct. 56(10). 2110-2122. DOI 10.11406/rinketsu.56.2110.
7. Osaki T., Sugiyama D., Magari Y., Souri M., Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. Thromb Haemost. 2015. Jun. 113(6). 1347-1356. DOI 10.1160/TH14-09-0745.

8. Souri M., Osaki T., Ichinose A.J. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. Thromb Haemost. 2015. May. 13(5). 802-814. DOI 10.1111/jth.12877.
9. Biswas A., Ivaskevicius V., Thomas A., Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. Hamostaseologie. 2014. 34(2). 160-166. DOI 10.5482/HAMO-13-08-0046.
10. 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. Feb. 138(2). 278-281. DOI 10.5858/arpa.2012-0639-RS.
11. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R.A.S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost. 2011. 9(7). 1404-1406. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.

References:

1. Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: From basic research to medicine. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. 3(7). 1337-1348. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01213.x.
2. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents. Novosibirsk. The science. 2018. ISBN 978-5-02-038708-9. in Russian.
3. Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare coagulopathies. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020. 1(7). pp. 54-63. DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
4. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. Blood Rev. 2016. 30(6). 461-475. DOI 10.1016/j.blre.2016.06.002.
5. Ogawa Y. Acquired autoimmune coagulation factor XIII/13 deficiency. Rinsho Ketsueki. 2020. 61(7). 799-808. DOI 10.11406/rinketsu.61.799.
6. Ichinose A. Diagnosis and treatment of acquired factor XIII/13 deficiencies: for all doctors treating the MHLW's designated intractable diseases. Rinsho Ketsueki. 2015. Oct. 56(10). 2110-2122. DOI 10.11406/rinketsu.56.2110.
7. Osaki T., Sugiyama D., Magari Y., Souri M., Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. Thromb Haemost. 2015. Jun. 113(6). 1347-1356. DOI 10.1160/TH14-09-0745.
8. Souri M., Osaki T., Ichinose A.J. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. Thromb Haemost. 2015. May. 13(5). 802-814. DOI 10.1111/jth.12877.
9. Biswas A., Ivaskevicius V., Thomas A., Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. Hamostaseologie. 2014. 34(2). 160-166. DOI 10.5482/HAMO-13-08-0046.
10. 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. Feb. 138(2). 278-281. DOI 10.5858/arpa.2012-0639-RS.
11. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R.A.S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost. 2011. 9(7). 1404-1406. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.