

Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения

Е.В. ЯКОВЛЕВА, В.Л. СУРИН, Д. С. СЕЛИВАНОВА, А.М. СЕРГЕЕВА, М.В. ГОНЧАРОВА, Е.Ю. ДЕМИДОВА, Н.П. СОБОЛЕВА, С.А. МАХИНЯ, А.В. ДЕЖЕНКОВА, Е.А. ЛИХАЧЕВА, Н.И. ЗОЗУЛЯ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Афибриногенемия относится к редким врожденным коагулопатиям, приводящим к развитию угрожающих жизни кровотечений. При афибриногенемии уровень фибриногена плазмы составляет менее 0,1 г/л. Клиническими проявлениями заболевания могут быть как кровотечения, так и тромбозы различной локализации, что определяется многофункциональной ролью фибриногена в гемостазе. Описанные случаи демонстрируют различный клинический фенотип заболевания. В обоих случаях диагноз подтвержден генетическими исследованиями, в которых выявлены гомозиготные мутации в генах фибриногена А. Характер мутаций предполагает близкородственные браки, что подтверждено результатами генеалогического анализа. Перспективами лечения афибриногенемии в России являются препараты фибриногена.

Ключевые слова: афибриногенемия, редкие наследственные коагулопатии, врожденный дефицит фибриногена, наследственные нарушения образования фибриногена.

Hereditary afibrinogenemia: A literature review and clinical observations

E.V. YAKOVLEVA, V.L. SURIN, D.S. SELIVANOVA, A.M. SERGEEVA, M.V. GONCHAROVA, E.Yu. DEMIDOVA, N.P. SOBOLEVA, S.A. MAKHINYA, A.V. DEZHENKOVA, E.A. LIKHACHEVA N.I. ZOZULYA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Afibrinogenemia is a rare congenital coagulopathy that leads to life-threatening bleeding. In afibrinogenemia, plasma fibrinogen levels are less than 0.1 g/L. The clinical manifestations of the disease can be both bleeding and thromboses of different localizations, which is determined by the multifunctional role of fibrinogen in hemostasis. The described cases demonstrate different clinical phenotypes of the disease. In both cases the diagnosis was confirmed by genetic examinations that revealed homozygous mutations in the fibrinogen A genes. The nature of the mutations assumes consanguineous marriages, as confirmed by the results of a genealogical analysis. Fibrinogen preparations are promising in treating afibrinogenemia in Russia.

Keywords: afibrinogenemia, rare hereditary coagulopathies, congenital fibrinogen deficiency, hereditary disorders of fibrinogen formation.

АФГЕ — афибриногенемия
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ПТИ — протромбиновый индекс

ТВ — тромбиновое время
ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал

К редким наследственным коагулопатиям относят дефициты I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов свертывания крови; они составляют 3—5% от всех наследственных нарушений плазменного гемостаза. Среди них дефицит фибриногена встречается у 8—12% больных [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2—4]. К количественным относят гипофибриногению (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногению — АФГЕ (уровень фибриногена менее 0,1 г/л

— следы). Качественные нарушения характеризуются изменением структуры молекулы фибриногена и называются дисфибриногенемией. Кроме того, выделяют гиподисфибриногению, при которой изменения структуры молекулы фибриногена сочетаются со снижением его содержания в плазме.

Фибриноген — гликопротеин молекулярной массой 340 кДа, является наиболее крупным белком системы гемостаза наряду с V, VIII и XIII факторами свертывания крови. Синтезируется преимущественно в печени, обнаруживается также в мегакариоцитах и тромбоцитах. Нормальное содержание в плазме составляет 1,8 — 4,0 г/л; период полужизни — 4—5 дней. Синтез фибриногена кодируют 3 гена: *FGA*, *FGB*, *FGG*, локализованные на длинном плече 4-й хромосомы [5—7]. Протяженность генов составляет 7,5—10 тпн. Белковая структура фибриногена полностью расшифрована. Он представляет собой симметричную структуру — гексамер, состоящий из трех пар идентичных цепей: α , β и γ . В молекуле фибриногена выделяют центральный домен E и два крайних домена D (рис. 1). В доменах имеются центры полимеризации и центры взаимодействия с различными белка-

Сведения об авторах:

Сурин Вадим Леонидович — с.н.с. лаб. генной инженерии
Селиванова Дарья Сергеевна — н.с. лаб. генной инженерии
Сергеева Анна Михайловна — н.с. лаб. генной инженерии
Гончарова Мария Владимировна — н.с. лаб. генной инженерии
Демидова Екатерина Юрьевна — к.б.н., н.с. лаб. генной инженерии
Соболева Наталья Павловна — врач, ЦКДЛ «группа гуморального иммунитета»
Махиня Сергей Александрович — к.м.н. акушер-гинеколог
Деженкова Анна Владимировна — к.м.н. врач НКО орфанных заболеваний
Зозуля Надежда Ивановна — д.м.н. зав. научно-консультативным отд. коагулопатий

Контактная информация:

Яковлева Елена Владимировна — к.м.н., н.с. научно-консультативного отд. коагулопатий ФГБУ ГНЦ МЗ РФ; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; e-mail: hemophilia2012@mail.ru

ми, такими как тканевой активатор плазминогена, тромбоспондин, фибронектин. Молекула фибриногена обладает эластичностью и растяжимостью, ее размеры могут изменяться в 2—3 раза и более.

Конечным этапом свертывания крови является превращение фибриногена в фибрин. Начальный этап этого процесса — протеолитическое отщепление фибринопептида А (FPA) и фибринопептида В (FPB) от N-концевых частей соответствующих цепей под действием тромбина. Таким образом, образуются фибрин-мономеры с 4-мя свободными связями. Затем, в присутствии ионов кальция, фибрин-мономеры превращаются в димеры, тетрамеры, олигомеры. За счет цепей α и β происходит линейная и латеральная полимеризация молекул. После этого под действием фактора свертывания крови XIIIa происходит поперечная полимеризация за счет цепей γ . Так фибрин-полимер превращается в стабильный нерастворимый сгусток [2].

Функциональная роль фибриногена в организме многообразна. Он участвует в процессах коагуляции крови, являясь субстратом факторов свертывания крови II и XIII. Взаимодействие фибриногена с рецептором фибриногена на активированных тромбоцитах приводит к агрегации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного сгустка. Связываясь с тканевым активатором плазминогена и плазминомом, он опосредует процессы фибринолиза, препятствуя тромбообразованию. Он также обеспечивает заживление ран, формируя основу для роста фибробластов и гистиоцитов; является белком острофазового ответа [1—5].

В литературе описано около 350 мутаций, связанных с нарушением образования фибриногена. Наиболее полный перечень их представлен в базе данных HGMD (The Human Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk). Мутации чаще обнаруживаются в генах *FGA* и *FGG*. В гене *FGB* они встречаются примерно в 1,5 раза реже. В основном это миссенс- и нонсенс-мутации, но есть также мутации сплайсинга, фреймшифт-мутации и редкие нарушения в регуляторных участках генов. Мутации, приводящие к снижению образованию фибриногена, нарушают синтез, сборку, секрецию белка. Мутации, качественно изменяющие структуру фибриногена, связаны с замедлением или отсутствием отщепле-

ния FPA/FPB; замедлением или ускорением полимеризации молекул, нарушением перекрестного связывания молекул [2, 3, 5].

АФГЕ впервые описана немецкими врачами F. Rabe и S. Solomon в 1920 г. у 9-летнего мальчика [2, 8]. Распространенность заболевания составляет 1:1 000 000. Частота развития заболевания увеличена в 8—10 раз в регионах, для которых характерны родственные браки (Иран, Южная Индия) [1, 5]. АФГЕ имеет аутомомно-рецессивный тип наследования. Описано около 80 мутаций, приводящих к АФГЕ [1, база данных HGMD]. Клинические симптомы заболевания могут дебютировать как с момента рождения (кровотечения из пуповинного остатка у 85% больных), так и в более позднем возрасте. Клинический фенотип заболевания представлен посттравматическими кровотечениями, кожным геморрагическим синдромом, плохим заживлением хирургических ран («зияние» ран), желудочно-кишечными кровотечениями, гемартрозами, спонтанными разрывами селезенки, кровоизлияниями в центральную нервную систему (что служит основной причиной смерти этих больных). Акушерско-гинекологическими проявлениями АФГЕ являются менометроррагии/меноррагии, спонтанные аборт (преимущественно в I триместре беременности), гемоперитонеум вследствие разрыва желтого тела/фолликула во время овуляции [1, 8—11].

К наиболее парадоксальным клиническим проявлениям относятся случаи тромбозов при АФГЕ. Тромбозы могут быть как артериальные, так и венозные, и иметь различную локализацию. В литературе описаны синдром Балда—Киари, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз подвздошной артерии, почечных артерий [12—16]. Существует несколько возможных механизмов образования тромбозов при АФГЕ. М. Mosesson и соавт. [17] рассматривают фибрин как антитромбин I: он ослабляет регуляцию тромбина. По данным E. Duru и соавт. [16], высокий уровень тромбина приводит к активации тромбоцитов, их агрегации и тромбообразованию. Также активированные тромбоциты секретуют фактор роста гладкомышечных клеток, что приводит к гиперплазии интимы сосудов. Более того, рецидивирующие интрамуральные геморрагии приводят к повреждению сосудистой стенки, активации коагуляционного каскада и генерации тромбина. Исследования Neuy Ni и соавт. [18] показали, что образу-

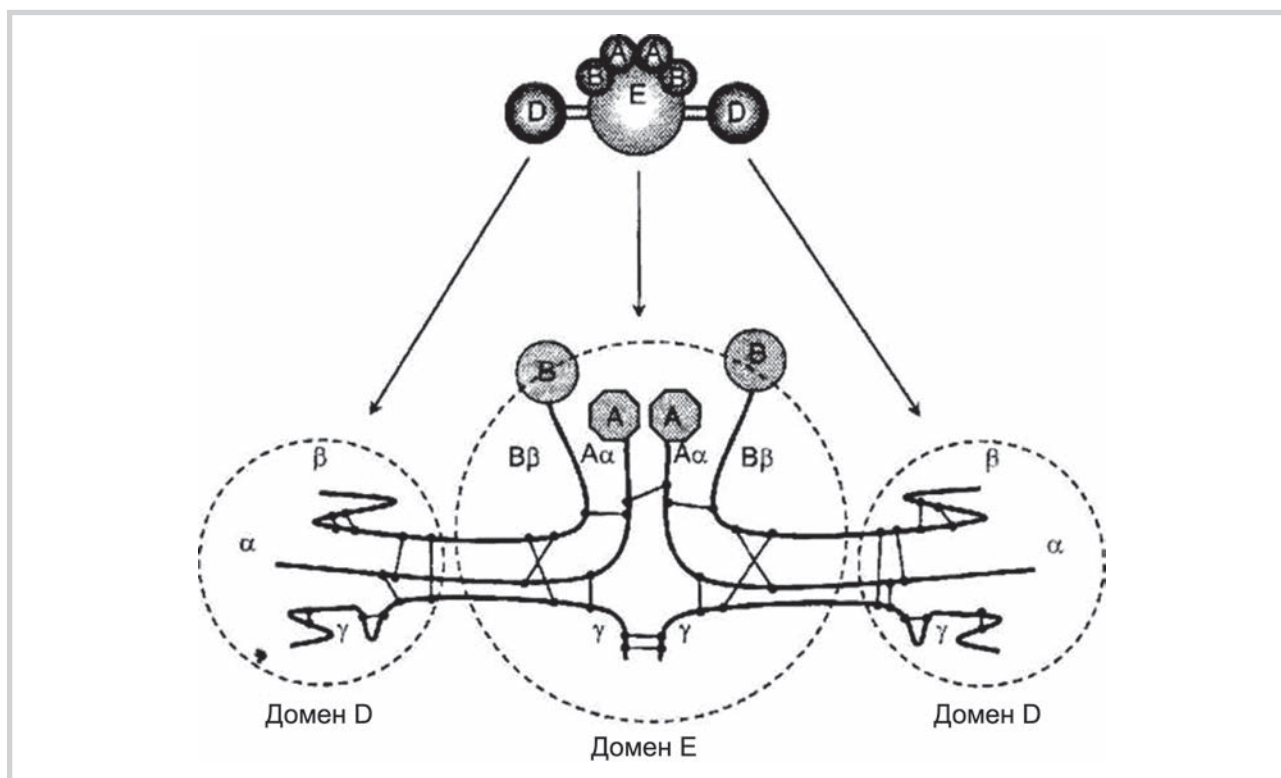


Рис. 1. Структура фибриногена [2].

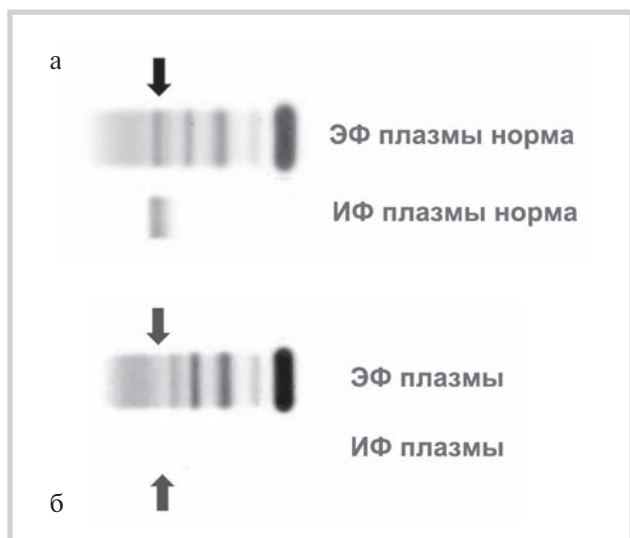


Рис. 3. Данные электрофореграммы и иммунофиксации (клинический случай №1).

а — норма (стрелкой обозначена полоса фибриногена); б — данные больной А. (стрелками обозначено отсутствие полосы фибриногена).

щийся нестабильный тромб фрагментируется, приводя к эмболии дистальных сосудов.

Основным принципом лечения больных АФГЕ является заместительная гемостатическая терапия концентратами фибриногена, криопреципитатом, свежемороженой плазмой. Женщинам с целью регуляции менструального цикла назначаются эстроген-прогестагенные препараты. Показаниями к заместительной гемостатической терапии служат спонтанный геморрагический синдром, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение, беременность. Гемостатическая терапия может проводиться в профилактическом режиме или по требованию [1–4].

Клинический случай 1. Больная А., 26 лет. С детства родители замечали спонтанное появление синяков на коже ребенка; в возрасте 6 лет отмечено длительное кровотечение после пореза пальца кисти. Менструации начались с 11 лет, интенсивность кровопотери умеренная. В 2004 г., в возрасте 14 лет, оперирована по поводу разрыва кисты яичника и внутрибрюшного кровотечения. При обследовании уровень фибриногена не определялся. Осложнениями послеоперационного периода были двусторонняя пневмония, плеврит, длительное заживление послеоперационной раны. С целью лечения получала криопреципитат, свежемороженную плазму, антибактериальные препараты. После выписки впервые консультирована в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) >500 с (норма 29–36 с); тромбиновое время (ТВ) >500 с (норма 14–20 с); протромбиновый индекс (ПТИ) — нет сгустка (норма 70–130%); фибриноген — нет сгустка (норма 1,8–3,5 г/л); фактор VIII — 118% (норма 50–200%); фактор IX — 120% (норма 50–200%). Таким образом, на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных установлен диагноз: наследственная афибриногемия. С 2004 по 2011 г. пациентка наблюдалась по месту жительства в Ставропольском крае. При развитии кожного геморрагического синдрома в виде огромных гематом на конечностях и туловище получала трансфузии криопреципитата, свежемороженой плазмы. На фоне заместительной терапии уровень фибриногена повышался до 1,3 г/л. В 2006 г. впервые выявлен хронический вирусный гепатит «С». С 2012 г. наблюдается в ГНЦ: средняя частота обращений составляет 6–8 эпизодов в год в связи с рецидивом кожного геморрагического синдрома. В августе 2012 г. госпитализирована в ГНЦ в экстренном порядке по поводу внутрибрюшного кровотечения вслед-

ствие апоплексии яичника. При госпитализации в общем анализе крови гемоглобин определялся на уровне 75 г/л, эр. $2,58 \cdot 10^{12}/л$; л. $10,4 \cdot 10^9/л$; тр. $288 \cdot 10^9/л$. По данным коагулограммы АЧТВ 56 с, ТВ 74 с, ПТИ и фибриноген не определялись (нет сгустка). Пациентке выполнены тотальная лапаротомия с иссечением старого послеоперационного рубца, резекция правого яичника, ревизия органов брюшной полости, дренирование брюшной области. Кровопотеря во время операции составила 1,5 л; осуществлялась трансфузия 11 доз криопреципитата и 380 мл эритроцитной массы. Пациентка провела 5 сут в реанимационном отделении. Общий период пребывания в стационаре составил 64 сут. Особенностями послеоперационного периода явились рецидивы кожного геморрагического синдрома, расхождение послеоперационного шва и крайне длительное заживление послеоперационной раны (см. рис. 2 на цв. вклейке).

В качестве дополнительных методов исследования проведены электрофорез белков сыворотки крови (рис. 3) и, так называемые, глобальные гемостатические тесты — тромбодинамика, тромбоэластография, тест генерации тромбина (рис. 4). На электрофореграмме полоса фибриногена не обнаружена, при имму-

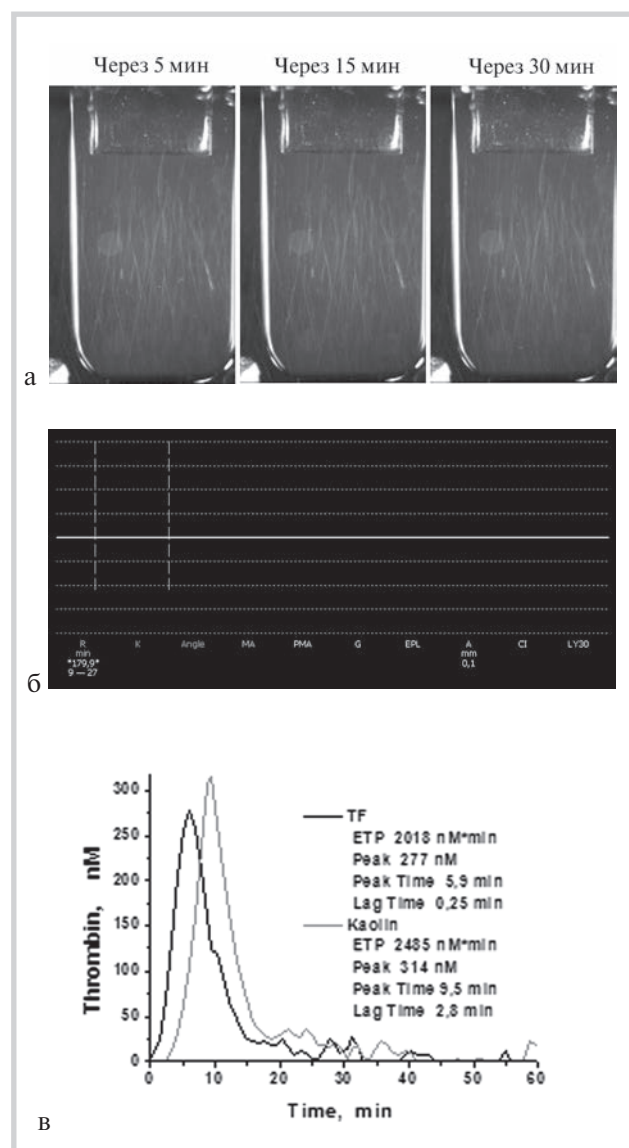


Рис. 4. Данные глобальных гемостатических тестов больной А.

а — тромбодинамика; б — тромбоэластография; в — тест генерации тромбина

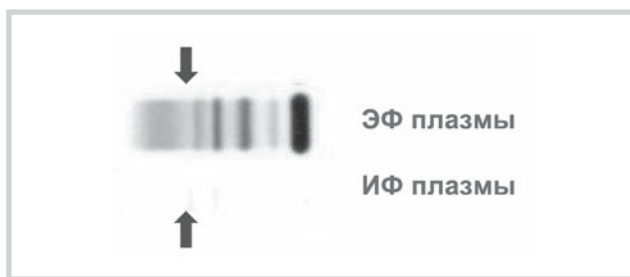


Рис. 5. Данные электрофореграммы и иммунофиксации больного *Д.* (клинический случай №2).

(стрелками обозначено отсутствие полосы фибриногена; норма приведена на рис. 3).

нофиксации в зоне γ_1 выявлено следовое количество фибриногена. По данным тромбодинамики через 5, 15 и 30 мин образование сгустка не зарегистрировано. Данные тромбозластографии также не являются информативными в связи с отсутствием образования сгустка. Однако результаты теста генерации тромбина свидетельствуют о превышении средних значений эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР) в 2 раза и более за счет максимальной амплитуды. Так, ЕТР с тромбопластином составил 2018 нМ/мин, при норме 660—1380 нМ/мин; с коагином — 2486 нМ/мин, при норме 650—1550 нМ/мин.

В настоящее время длительность наблюдения за больной составляет 4 года. С 2012 г. госпитализаций не было. Основная причина обращений — рецидивы геморрагического синдрома в виде обширных гематом на туловище и конечностях с частотой раз в 1,5—2 мес.

Клинический случай №2. Больной *Д.*, 21 год. Диагноз «сочетанная наследственная коагулопатия: афибриногенемия и дефицит XII фактора свертывания крови» установлен пациенту в возрасте 1 мес в Измайловской детской городской клинической больнице (ДКГБ), где он наблюдался до достижения совершеннолетнего возраста. За время наблюдения в ДКГБ отмечались длительные кровотечения из ран, гематомы мягких тканей, гемартрозы, дважды посттравматическая гематома селезенки, правосторонняя забрюшинная гематома. С гемостатической целью по требованию получал криопреципитат. С 2012 г. наблюдается в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. Данные коагулограммы пациента: АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген не определяются, фактор свертывания крови XII 2% (70—150%). Основными причинами обращения служат рецидивирующие интенсивные носовые кровотечения, ушибы, ссадины, колотые раны травматического характера. С гемостатической целью по требованию проводится заместительная терапия криопреципитатом. В 2015 г. у больного выявлен инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения левого легкого; правосторонний экссудативный плеврит в фазе рассасывания. Лечился стационарно в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (27.03.—11.08.2015). В дальнейшем выписан с положительным эффектом и переведен на амбулаторную схему лечения.

В качестве дополнительного исследования гемостаза данному больному также проведены электрофорез белков сыворотки крови (рис. 5) и глобальные гемостатические тесты (рис. 6). Данные электрофореза, тромбодинамики и тромбозластографии идентичны полученным в клиническом случае №1. На электрофореграмме полоса фибриногена не обнаружена, при иммунофиксации в зоне γ_1 выявлено следовое количество фибриногена. Данные тромбодинамики и тромбозластографии не являются информативными в связи с отсутствием образования сгустка. Результаты теста генерации тромбина свидетельствуют о превышении средних значений ЕТР приблизительно в 3 раза, но, в отличие от клинического случая №1, за счет длительной инактивации фермента. Так, ЕТР с тромбопластином составил 3582 нМ/мин, при норме 660—1380 нМ/мин; с коагином — 3190 нМ/мин, при норме 650—1550 нМ/мин.

Длительность наблюдения за больным составляет 4 года.

В настоящее время интерес исследователей направлен на изучение молекулярных основ нарушений образования фибриногена [2, 5—7]. В лаборатории генной инженерии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ для описанных пациентов проведен анализ первичной структуры функционально значимых участков гена фибриногена А (FGA), включающих промоторную область, 6 экзонов и экзон-интронные сочленения. Секвенирование по Сэнгеру показало наличие гомозиготных мутаций у обоих пациентов. В обоих случаях мутации представляют собой микроделеции одного нуклеотида, приводящие к сдвигу рамки считывания. Мутация пациентки *А.* — делеция тимина в кодоне 315 (ACT→AC) в экзоне 5 с образованием стоп-кодона через 104 триплета. При исследовании образцов крови матери и отца пациентки выявлена соответствующая мутация у обоих родителей в гетерозиготном состоянии.

Мутация пациента *Д.* — делеция тимина в кодоне 66 (TCT→CT) в экзоне 3 с образованием стоп-кодона через 3 триплета. При исследовании образца крови матери пациента выявлена соответствующая мутация в гетерозиготном состоянии. Исследование образца крови отца пациента *Д.* невозможно в связи с его смертью.

Мутация CD 66 (TCT→TC) в литературе не описана. Мутация CD 315 (ACT→AC) описана у двух пациентов — детей из Турции и Ливана [19].

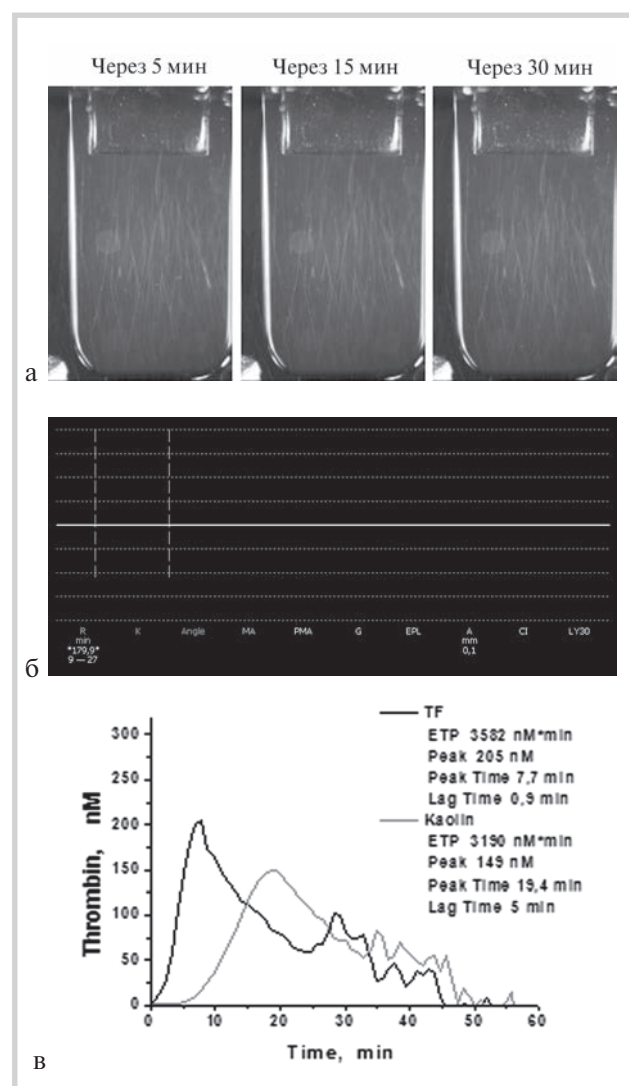


Рис. 6. Данные глобальных гемостатических тестов больного *Б.*

а — тромбодинамика; б — тромбозластография; в — тест генерации тромбина.

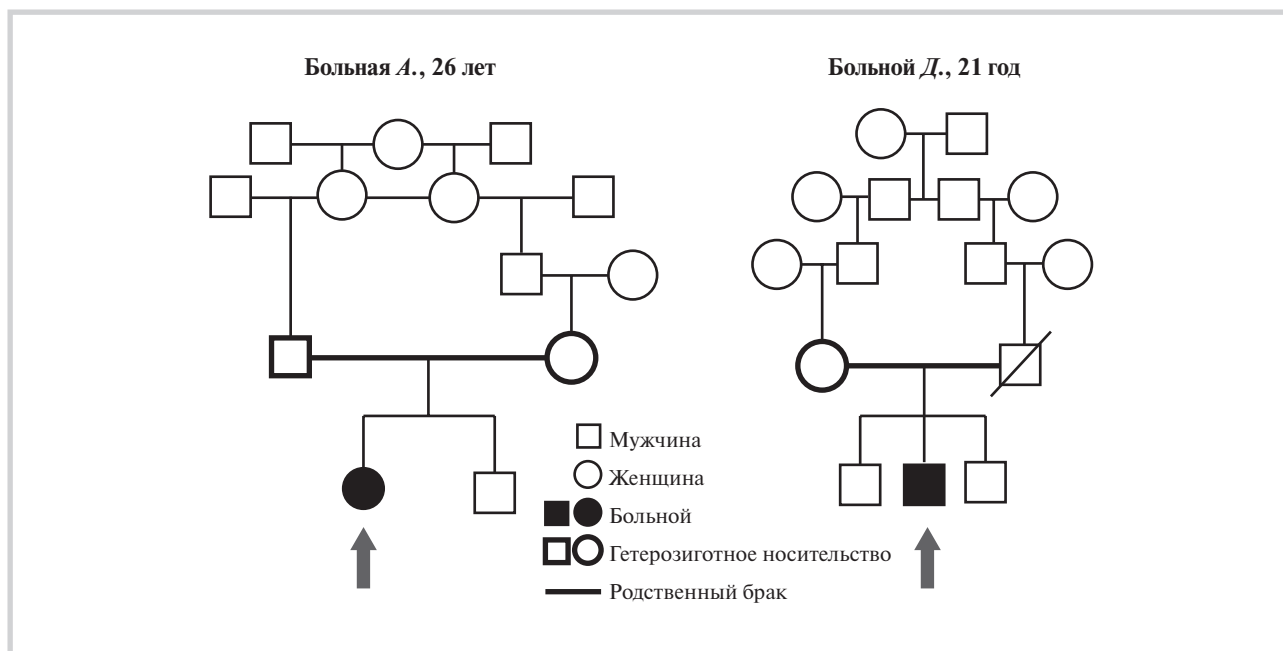


Рис. 7. Генеалогические данные.

По нашему мнению, наиболее вероятной причиной гомозигности обследованных пациентов по выявленным редким мутациям служили близкородственные браки, что и подтвердили генеалогические данные (рис. 7). Родители пациентки А. состоят в родственном браке: бабушка матери и мать отца являются сводными сестрами (имеют общую мать). Родители пациента Д. также состоят в родственном браке: отцы матери и отца больного являются двоюродными братьями.

Поскольку у пациента Д. АФГЕ сочеталась с дефицитом фактора свертывания крови XII, для него также проведен анализ первичной структуры гена фактора XII, который показал наличие известной мутации [20] в позиции -13 (или -62 от иницирующего кодона ATG) промоторной области, причем, как и в случае гена *FGA*, в гомозиготном состоянии.

Таким образом, АФГЕ — заболевание, приводящее к развитию угрожающих жизни кровотечений, что требует своевременного проведения адекватной гемостатической терапии. В некоторых случаях течение заболевания не соответствует выраженности гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза, что, вероятно, обусловлено мультифакторной ролью фибриногена. Для верификации заболевания необходимы генетические исследования. Кроме того, при установлении диагноза необходимо учитывать генеалогические данные. В настоящее время в Российской Федерации нет зарегистрированных препаратов фибриногена и для лечения используется криопреципитат. Планируется производство отечественного концентрата фибриногена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis research*. 2009;124(2):9-11. doi:10.1016/S0049-3848(09)70158-6
2. Acharya S, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14:1151-1158. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x
3. Peyvandi F, Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4): 148-153. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02841.x
4. Bevan D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thrombosis research*. 2009; 124(2):12-15. doi:10.1016/S0049-3848(09)70159-8
5. Sumitha E, Jayandharan N, Arora N, Abraham A, David S. Molecular basis of quantitative fibrinogen disorders in 27 patients from India. *Haemophilia*. 2013;19:611-618. doi: 10.1111/hae.12143
6. Castman G, Rimoldi V, Giacomelli S, Duga S. Congenital hypofibrinogenemia associated with novel homozygous fibrinogen A α and B β chain mutations. *Thrombosis research*. 2015;136(1):144-147. doi:10.1016/j.thromres.2015.04.025
7. Duga S, Asselta R, Santagostino E, Zeinali S, Simoncic T, Malcovati M, Mannucci M, Tenchini M. Missense mutations in the human β fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. *Blood*. 2000;95:1336-1341.
8. Hariharan G, Ramachandran S, Parapurath R. Congenital afibrinogenemia presenting as antenatal intracranial bleed: a case report. *Journal of Pediatrics*. 2010;36:1. doi:10.1186/1824-7288-36-1
9. Shetty S, Shelar T, Mirgal D, Nawadkar V, Pinto P, Shabhad S, Mukaddam A, Kulkarni B, Ghosh K. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014;20:575-581. doi: 10.1111/hae.12368

10. Stanciakova L, Kubisz P, Dobrotova M, Stasko J. Congenital afibrinogenemia: from etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(7):639-648. doi: 10.1080/17474086.2016.1200967
11. Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:843-848. doi:10.2147/VHRM.S5305
12. Gallastegui N, Kimble EL, Harrington TJ. Resolution of fibrinogen deficiency in patient with congenital afibrinogenemia after liver transplantation. *Haemophilia*. 2016;22(1):48-51. doi: 10.1111/hae.12802
13. Sartori MT, Milan M, de Bon E, Fadin M, Pesavento R, Zanon E. Thrombosis of abdominal aorta in congenital afibrinogenemia: case report and review of literature. *Haemophilia*. 2015;21(1):88-94. doi: 10.1111/hae.12507
14. Takasugi Y, Shiokawa Y, Kajikawa R, Oh J, Yamamoto Y, Sakata I, Koga Y. Mesenteric venous thrombosis in patient with congenital afibrinogenemia and diffuse peritonitis. *Ann Hematol*. 2005;84(2):129-130. doi: 10.1007/s00277-004-0958-4
15. Simsek I, de Mazancourt P, Horellou MH, Erdem H, Pay S, Dinc A, Samama MM. Afibrinogenemia resulting from homozygous nonsense mutation in A alpha chain gene associated with multiple thrombotic episodes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(3):247-253. doi: 10.1097/MBC.0b013e3282f564fd
16. Dupuy E, Soria C, Molho P, Zini JM, Rosenstingl S, Laurian C, Bruneval P, Tobelem G. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res*. 2001;102(3):211-219.
17. Mosesson MW. Update on antithrombin I (fibrin). *Thromb Haemost*. 2007;98(1):105-108.
18. Heyu Ni, Cécile V. Denis, Sangeetha Subbarao, Jay L. Degen, Thomas N. Sato, Richard O. Hynes, Denisa D. Wagner. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest*. 2000;106(3):385-392. doi: 10.1172/JCI9896
19. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Honsberger A, Parlier G, Arnuti B, Biron C, Borg JY, Eber S, Meili E, Peter-Salonen K, Ripoll L, Vervel C, d'Oiron R, Staeger P, Antonarakis SE, Morris MA. Molecular analysis of the fibrinogen gene cluster in 16 patients with congenital fibrinogenemia: novel truncating mutations in the FGA and FGG genes. *Human Genetics*. 2001;108(3):237-240. doi:10.1007/s004390100469
20. Lombardi AM, Bortoletto E, Scarparo P, Scapin M, Santarossa L, Girolami A. Genetic study in patients with factor XII deficiency: a report of three new mutations exon 13 (Q501STOP), exon 14 (P547L) and -13C>T promoter region in three compound heterozygotes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(7):639-643. doi: 10.1097/MBC.0b013e32830d8629

Поступила 08.08.2016