



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.006>
УДК 577.112.825:616.151.5-074



Шашок Л.В.¹, Кабаева Е.Н.²✉, Цвирко Д.Г.²

¹ Минский клинический консультативно-диагностический центр, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Дефицит FXII фактора свертывания (фактора Хагемана) – редкая коагулопатия или частая лабораторная находка?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шашок Л.В. – проведение лабораторных исследований, концепция и дизайн, систематический поиск литературы, написание текста; Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г. – концепция и дизайн, систематический поиск литературы, написание текста.

Подана: 04.04.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

В статье обсуждается роль фактора Хагемана (XII фактора свертывания крови, FXII) в тромбообразовании и формировании риска кровотечений при его дефиците. Представлены результаты исследования причин синдрома изолированно удлиненного активированного частично тромбопластинового времени АЧТВ (СИУ АЧТВ) и частоты выявления при этом дефицита FXII фактора. Установлено, что второй по частоте встречаемости причиной СИУ АЧТВ является дефицит FXII (25%), что говорит о недостаточности знаний истинной частоты встречаемости дефицита FXII. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в первую очередь при положительном тесте коррекции удлиненного АЧТВ (нормализация при добавлении контрольной плазмы) и при отсутствии геморрагического синдрома необходимо исключить дефицит FXII, так как он является наиболее частой причиной нарушения свертывания крови (помимо присутствия волчаночного антикоагулянта (ВА)), удлинения АЧТВ в амбулаторной практике. Полученные результаты позволили сформировать алгоритм лабораторного диагностического поиска при синдроме изолированно удлиненного АЧТВ.

Ключевые слова: FXII, фактор свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), синдром удлиненного АЧТВ, фактор Хагемана, дефицит FXII, тромбозы, кровотечения

Shashok L.¹, Kabayeva K.²✉, Tsvirko D.²

¹ Minsk Clinical Consulting and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Deficiency of FXII Coagulation Factor (Hageman Factor) is a Rare Coagulopathy or a Common Laboratory Finding?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shashok L. – conducting laboratory research, concept and design, systematic literature search, writing the text; Kabayeva K., Tsvirko D. – concept and design, text writing, systematic literature search.

Submitted: 04.04.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

The article discusses the role of the FXII blood coagulation factor (Hageman factor) in the process of blood coagulation, its role in the formation of thrombosis and the risk of bleeding in its deficiency. The results of a study of the causes of isolated prolonged APTT syndrome (SIU APTT) and the frequency of detection of FXII factor deficiency are presented. FXII deficiency (25%) was found to be the second most common cause of IRS APTT, which indicates a lack of knowledge of the true incidence of FXII deficiency. The data obtained allow us to conclude that, first of all, with a positive test for the correction of a prolonged APTT (normalization with the addition of control plasma) and in the absence of a hemorrhagic syndrome, it is necessary to exclude FXII deficiency, since it is the most common cause, in addition to the presence of lupus anticoagulant (LA), prolongation of APTT in outpatient practice. The results obtained made it possible to develop an algorithm for laboratory diagnostic search for isolated prolonged APTT syndrome.

Keywords: coagulation factor FXII, activated partial thromboplastin time (APTT), prolonged APTT syndrome, Hageman factor, FXII factor deficiency, thrombosis, bleeding

Дефицит XII фактора – фактора Хагемана был впервые описан Оскаром Ратноффом и Джоном Колопи в 1954 г. в ходе исследования 37-летнего пациента Хагемана, которому предстояло проведение хирургического вмешательства. По результатам рутинного скрининга у пациента было выявлено значительное увеличение времени свертывания по Ли – Уайту, при этом симптомов повышенной кровоточивости у него не наблюдалось. Далее к пробе плазмы пациента были добавлены (по отдельности) все известные факторы свертывания человека, и с каждым из них не происходило коррекции времени свертывания, из чего был сделан вывод о том, что у Хагемана отсутствует неизвестный фактор свертывания, который он и назвал его именем [1]. XII фактор существует в 2 формах: профермент и активированный белок (XIIa). Переход его в активную форму осуществляется в плазме при контакте с отрицательно заряженной поверхностью: это либо чужеродные микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы, паразиты), либо искусственная поверхность (катетер, стекло, инородный



предмет) [2]. Фактор XII представляет собой гликопротеин 80 кДа, синтезируется в основном в печени, есть данные о синтезе фактора лейкоцитами [3]. Распространенность данного дефицита точно не установлена и составляет, по различным источникам, приблизительно 1 на 1 000 000 [4]. Согласно последним данным литературы, многие случаи остаются недиагностированными и чаще всего выявляются по случайному обнаружению удлинённого АЧТВ. Врожденный дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в одной семье был описан случай аутосомно-доминантного наследования. Гомозиготы, как правило, имеют очень низкие или неопределяемые уровни активности фактора XII, у гетерозигот уровни активности фактора составляют 20–60% от нормы. Гетерозиготность по дефициту FXII была зарегистрирована у 1,5–3,0% здоровых доноров крови [11]. Было идентифицировано около 30 мутаций гена фактора XII. Частота полиморфизма 46С/Т фактора XII высока (73%) у японцев и китайцев, у которых уровень фактора XII ниже, чем у представителей других этнических групп (20%) [10].

Установлено, что фактор Хагемана, прекалликреин (фактор Флетчера) и высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда) являются контактными факторами, которые иницируют «внутренний путь свертывания», контролируемый в лабораторной практике тестом АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). Дефицит любого из этих факторов может удлинять АЧТВ, но не приводит к клинически значимым кровотечениям, так как ни один из этих факторов не является необходимым для гемостаза *in vivo*. Их дефицит протекает бессимптомно и не проявляется с детского возраста. Благодаря тому, что в организме существует еще «внешний путь свертывания», активация FXII через FVII/TF, которая приводит к образованию тромбина, принято считать, что риск периперационного кровотечения у пациентов с дефицитом фактора FXII низкий. Швейцарские ученые, проанализировав данные 74 пациентов с дефицитом фактора FXII, пришли к выводу, что он не ассоциирован с повышенной кровоточивостью и, соответственно, не требует никакой терапии и разработки специфического препарата [4].

Таким образом, можно сделать вывод, что фактор XII не играет важной роли в остановке кровотечений. Некоторые исследования показали, что фактор XII может являться критическим инициатором тромбоза на искусственных поверхностях, таких как катетеры, которые преимущественно изготавливаются из полиуретанов, полиэтилена [5]. Кроме того, FXII также может играть важную протромботическую роль в определенных группах пациентов, таких как пациенты с явными протромботическими состояниями: атеросклероз, тяжелые бактериальные инфекции [5].

Следующим вопросом, который заинтересовал ученых, было влияние протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений. По данным исследований, проведенных на мышах, дефицит XII фактора, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена связан со сниженным риском тромбоза без повышенной кровоточивости [6]. В эксперименте, проведенном в 2005 г. на мышах, было показано, что дефицит XII фактора защищает от образования артериальных, венозных тромбозов, а также ишемического инсульта [7]. Дефицит XII фактора уменьшает формирование тромба и в артериальных, и в венозных моделях тромбоза без очевидного эффекта на нормальный гемостаз [8]. Хотя мыши с дефицитом фактора FXII при определенных условиях эксперимента были защищены от тромбоза, было отмечено,

что люди с дефицитом фактора XII имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца. К настоящему времени в литературе существуют противоречивые данные о связи между дефицитом фактора XII и тромбозом.

Открытие протективного эффекта дефицита XII фактора на риск образования венозных и артериальных тромбозов без сопутствующих геморрагических проявлений послужило стимулом для разработки препарата ингибитора фактора XIIa – rHA-Infestin-4. В 2014 г. Yiming Xu et al. провели исследование применения rHA-Infestin-4 на кроликах и крысах с оценкой влияния на формирование тромба. Результатами его показано, что rHA-Infestin-4 вызывает дозозависимое и заметное уменьшение массы тромба в модели тромбоза (артериовенозный шунт), сопровождающееся минимальными геморрагическими осложнениями. Таким образом, угнетение фактора XIIa препаратом rHA-Infestin-4 может иметь выраженный антитромботический эффект без оказания влияния на гемостаз, и в дальнейшем возможно его клиническое применение, например, при лечении пациентов с длительно персистирующими центральными венозными катетерами и другими факторами риска тромбоза [9].

Дефицит FXII вызывает изолированное удлинение АЧТВ, так как он является первым фактором, который активируется, когда плазма пациента подвергается контактному воздействию активатора. Тест АЧТВ требует наличия функционирующего фактора FXII в пробирке для последующей активации FXI. При этом, по данным коагулограммы ПВ, ТВ остается в пределах нормы. В условиях лаборатории при обнаружении изолированно удлиненного АЧТВ вначале необходимо провести коррекцию АЧТВ путем смешивания плазмы пациента с нормальной плазмой в соотношении 1:1. Через 2 часа измеряется АЧТВ полученной смеси и рассчитывается ICA (Index of Circulating Anticoagulant, index Rosner), или индекс циркулирующего антикоагулянта (ИЦА) [12]. Расчет проводится по формуле

$$\text{ИЦА} = \frac{\text{АЧТВ сек (mix)} - \text{АЧТВ сек (норма)}}{\text{АЧТВ сек (пациента)}} \times 100\%.$$

ИЦА <15 % – считать коррекцией = истинный дефицит факторов;

ИЦА >15% – не считать коррекцией = ингибитор.

Диагностическая специфичность этого расчетного показателя составляет 98–100%, диагностическая чувствительность – 55–68%. Необходимо отметить, что для коррекции АЧТВ достаточно 30–50% активности факторов свертывания. Если результат корректируется до нормы, это свидетельствует о наличии дефицита факторов свертывания. Далее проводится определение фактора с использованием теста модифицированного АЧТВ с плазмой, дефицитной по фактору FXII. Прежде чем поставить диагноз дефицита фактора XII у амбулаторного пациента с синдромом изолированно удлиненного АЧТВ (СИУ АЧТВ), рекомендуется собрать индивидуальный и семейный анамнез, чтобы исключить возможность дефицита FXI, FIX, FVIII и vWF, наличие специфических ингибиторов свертывания (чаще к FVIII, FIX), наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) и прием антикоагулянтной терапии. Низкие уровни FXII также могут определяться у пациентов с патологией печени.



Нами на базе лаборатории гемостаза Минского клинического консультативно-диагностического центра (МККДЦ) было проведено исследование образцов крови пациентов амбулаторного профиля с синдромом изолированно удлиненного АЧТВ с целью изучения причины удлинения АЧТВ и разработки алгоритма лабораторной диагностики при СИУ АЧТВ в амбулаторной практике.

В течение 3 лет для выявления причин удлинения свертывания крови (2020–2022 гг.) было исследовано 214 образцов плазмы пациентов с СИУ АЧТВ, проведено 396 исследований фактора свертывания FXII.

Были выявлены следующие причины СИУ АЧТВ: волчаночный антикоагулянт (ВА), $n=118$ (55%); дефицит FXII, $n=53$ (25%); болезнь Виллебранда, $n=14$ (7%); гемофилия А, $n=11$ (5%); гемофилия В, $n=11$ (5%); дефицит FXI, $n=7$ (3%) (рис. 1).

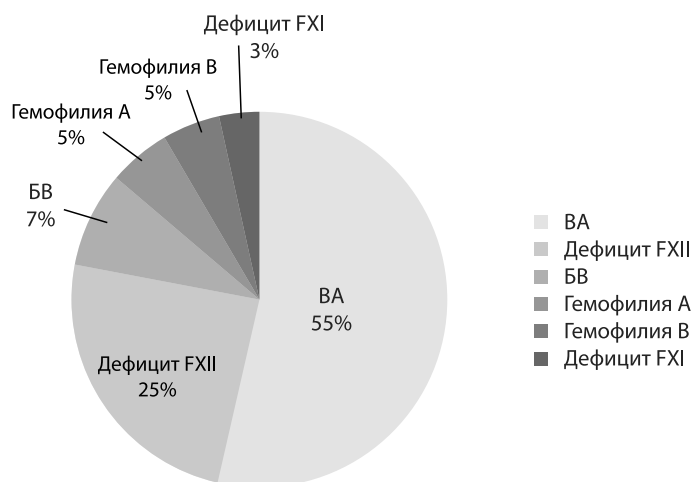


Рис. 1. Распределение по частоте выявленных причин изолированно удлиненного АЧТВ
Fig. 1. Distribution by frequency of identified causes of isolated prolonged APTT

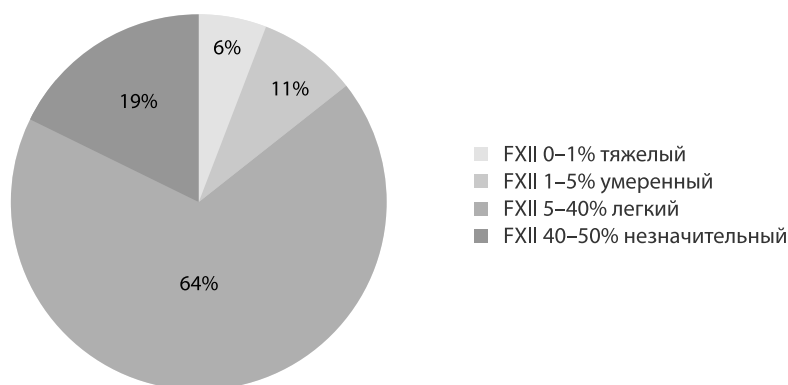


Рис. 2. Распределение по степени тяжести дефицита XII фактора свертывания
Fig. 2. Distribution by severity of clotting factor XII deficiency



Рис. 3. Алгоритм лабораторной диагностики СИУ АЧТВ в МККДЦ: ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта (расчет по формуле), ВП – внутренний путь, vWF – фактор Виллебранда, dRVVT – тесты на БА с ядом гадюки Рассела, SCT – тесты на БА с кремниевым активатором, БА – волчаночный антикоагулянт, АФЛА – антифосфолипидные антитела, АТ – антитела, ACL – антитела к кардиолипину
Fig. 3. The algorithm of laboratory diagnostics of isolated prolonged APTT in the Minsk Clinical Consultative and Diagnostic Center: ICA – Index of Circulating Anticoagulant (calculated by formula), VP – internal pathway, vWF – Willebrand factor, dRVVT – tests for LA with Russell’s viper venom, SCT – tests for LA with silicon activator, LA – lupus anticoagulant, AFLA – antiphospholipid antibodies, AT – antibodies, ACL – antibodies to cardiolipin

По степени тяжести дефицита ФСК FXII распределение было следующим: 0–1% (тяжелой дефицит), n=3; 1–5% (умеренный дефицит), n=6; 5–40% (легкий), n=34; незначительное снижение (40–50%) FXII выявлено у 10 человек (рис. 2).

На основании полученных данных были внесены изменения в алгоритм лабораторного диагностического поиска при изолированно удлиненном АЧТВ в Минском клиническом консультативно-диагностическом центре (рис. 3). Интерпретация значения пролонгированного АЧТВ является как лабораторной, так и клинической процедурой. Существенное значение для определения схемы дальнейшего обследования имеют такие факторы, как кровотечения в анамнезе и наличие или отсутствие кровоточивости в текущий период. Особое значение при этом имеет клиническое определение геморрагического статуса пациента (шкала ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), 2005, – балльная шкала оценки риска геморрагического синдрома согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу).



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости дефицита FXII у представителей населения до конца не исследована. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в первую очередь при положительном тесте коррекции удлинённого АЧТВ (нормализация при добавлении контрольной плазмы) и при отсутствии геморрагического синдрома необходимо исключить дефицит FXII, так как он является наиболее частой причиной (помимо присутствия волчаночного антикоагулянта (ВА)) удлинения АЧТВ в амбулаторной практике.

Решение о целесообразности внедрения специализированных алгоритмов диагностики в каждом конкретном ЛПУ должно быть основано на анализе собственной статистики. Применение таких алгоритмов позволяет ставить предварительный диагноз «из одной пробирки» и избегать направления пациента на повторную сдачу анализов, что повышает эффективность диагностики и к тому же экономит время и средства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ratnoff O.D., Colopy J.E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest.* 1955;34:602–13. PMID: 14367514
2. Colman R.W., Schmaier A.H. Contact activation: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood.* 1997;90:3819–43. PMID: 9354649
3. Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L., Long A.T., Naudin C., Kucukal E., Gandhi A., Brett-Morris A., Mumaw M.M., Izadmehr S., Merkulova A., Reynolds C.C., Alhalabi O., Nayak L., Yu W.-M., Qu C.-K., Meyerson H.J., Dubyak G.R., Gurkan U.A., Nieman M.T., Gupta A.S., Renné T., Schmaier A.H. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest.* 2018;128:944–59. PMID: 29376892
4. Lämmle B., Willemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugschaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;65(2):117–21. PMID: 1905067
5. Yau J.W., Stafford A.R., Liao P., Fredenburgh J.C., Roberts R., Weitz J.I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin in vitro and in vivo. *Blood.* 2011;118(25):6667–74. PMID: 21937693
6. Renné T., Pozgajová M., Grüner S., Schuh K., Pauer H.-U., Burfeind P., Gailani D., Nieswandt B. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med.* 2005;202:271–81. PMID: 16009717
7. Merkulov S., Zhang W.-M., Komar A.A., Schmaier A.H., Barnes E., Zhou Y., Lu X., Iwaki T., Castellino F.J., Luo G., McCrae K.R. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis. *Blood.* 2008;111:1274–81. PMID: 18000168
8. Revenko A.S., Gao D., Crosby J.R., Bhattacharjee G., Zhao C., May C., Gailani D., Monia B.P., MacLeod A.R. Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding. *Blood.* 2011;118(19):5302–11. PMID: 21821705
9. Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare coagulopathy. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;7(3):54–63.
10. David Gailani., Allison P. Wheeler., and Anne T. Neff. Rare coagulation factor deficiencies. *Blood.* 2018;137(7):2034–2050.
11. Miguel A. Escobar MD. Less Common Congenital Disorders of Hemostasis. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* 2019;4(4):59–79.
12. Kumano O., Ieko M., Naito S., Yoshida M., Takahashi N., Aoki T. Index of circulating anticoagulant cut-off value establishment in activated partial thromboplastin time mixing test for lupus anticoagulant diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1919–22.