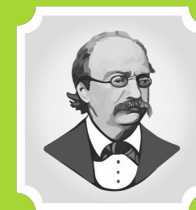


# Болезнь Хагемана

или этот интересный XII фактор



Клиника им. А.А. Шмидта  
Научно-клинический центр патологии  
гемостаза имени А.А. Шмидта

# Докладчик

2



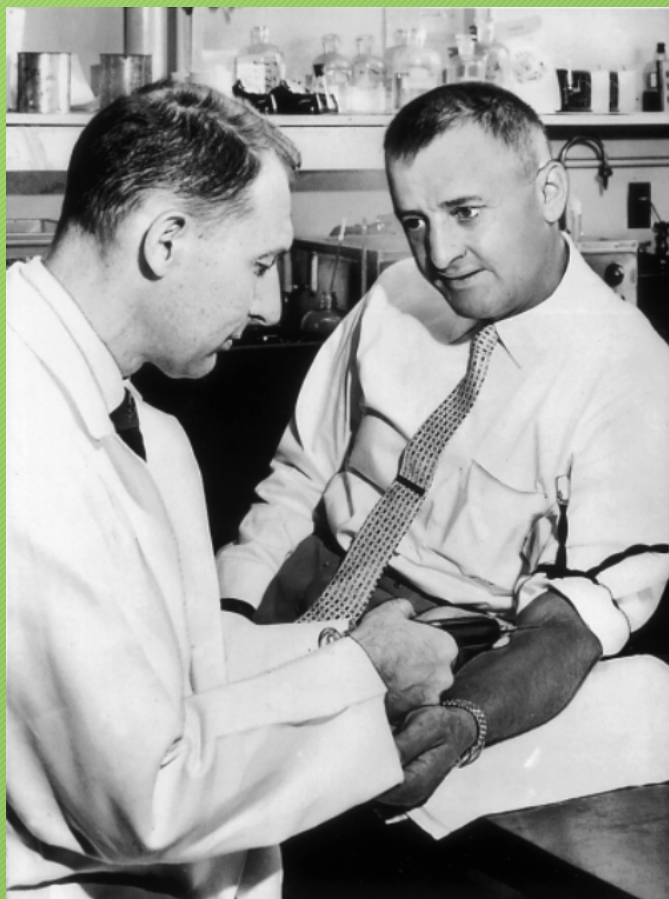
Альтшулер Борис Юрьевич  
основатель и главный врач  
Научно-клинического центра  
патологии гемостаза  
имени А.А. Шмидта

- кандидат медицинских наук
- врач высшей квалификационной категории
- специализация: клиническая лабораторная диагностика
- опыт работы по специальности - 24 года
- 15 лет занимал должность главного внештатного специалиста по лабораторной диагностике Департамента здравоохранения ОАО «РЖД»
- с 1997 года вел научно-исследовательскую работу в области энзимологии, протеомики, коагулологии, экспериментальной химии белков и клинической лабораторной диагностики
- автор 22 научных публикаций



# История вопроса

3



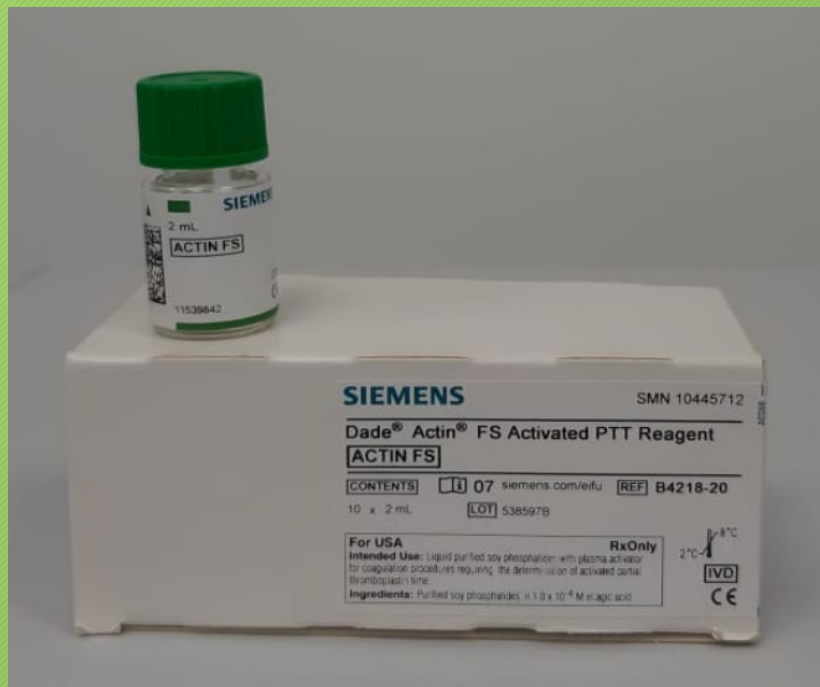
Фактор свертывания XII был открыт в 1954 году американским гематологом Оскаром Ратнофф при обследовании Джона Хагемана - 37-летнего железнодорожного рабочего.

Джон Хагеман, у которого в крови практически отсутствовал XII фактор, впоследствии умер не от кровотечения, а от тромбоза легочной артерии.



# Причины удлинения АЧТВ

4



- дефицит фактора свертывания XII (самая частая причина),
- дефицит факторов внутреннего пути свертывания крови: факторов VIII, IX, XI и XII,
- глубокий дефицит факторов V и X,
- присутствие волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител.



# Чувствительность тест-систем АЧТВ

5



Важно: если удлиняться АЧТВ может значительно, иногда на десятки секунд, то укорачивается АЧТВ лишь на несколько секунд при использовании самых чувствительных тест-систем.

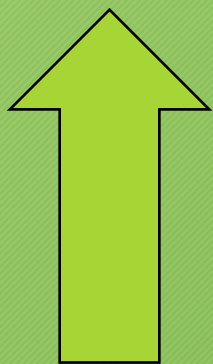
- Для определения укорочения АЧТВ чувствительность применяемой тест-системы имеет решающее значение!



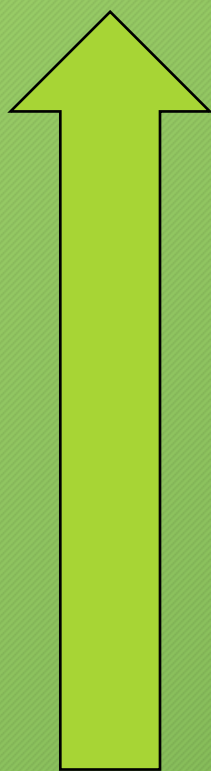
# Действие фактора свертывания крови XII

6

Вклад фактора свертывания XII в гемостатический баланс:



запуск внутреннего пути свертывания



активация фибринолиза

- участвует в запуске контактного, внутреннего пути свертывания,
- важнейший активатор плазминогена.

Дефицит фактора XII приводит к снижению активности фибринолитической системы крови и итоговому смещению гемостатического баланса в сторону тромбофилии.

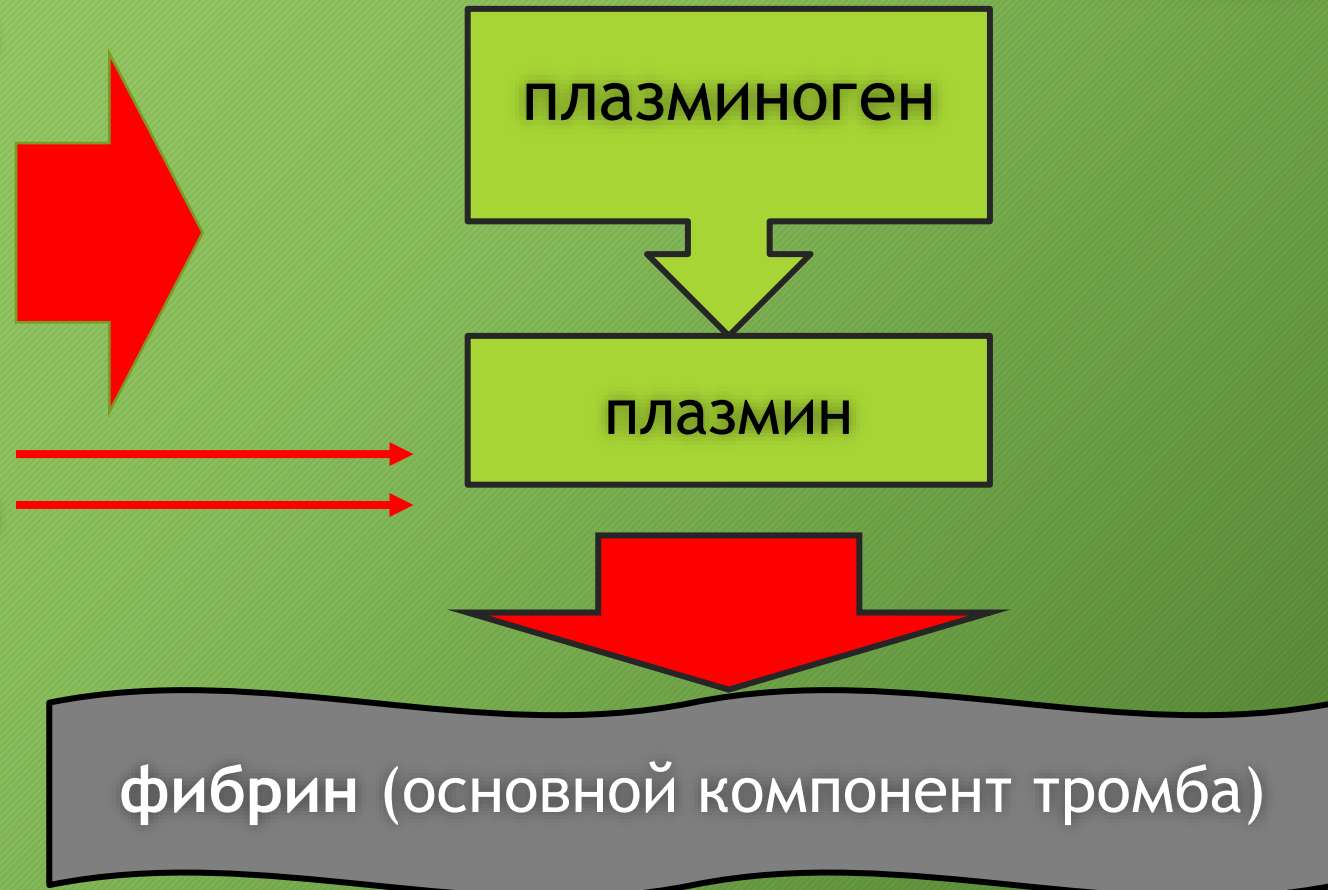


# Активаторы фибринолитической системы

7

Активаторы плазминогена  
(в сравнении):

- Фактор свертывания XII  
(концентрация в 5000 раз больше)
- тканевый и урокиназный активаторы плазминогена  
(скорость активации в 10 раз выше)



# Полиморфизм в гене фактора XII

8

Наиболее частый (из 43 описанных) полиморфизм в гене фактора свертывания XII 46С/Т (замена цитозина на тимин в позиции 46 в 1-м экзоне) ведет к снижению синтеза XII фактора (молекулы структурно и функционально нормальные):

- при гетерозиготной мутации (С/Т) активность XII фактора снижена до 10-50% (2-3% популяции),
- при гомозиготной мутации (Т/Т) активность XII фактора менее 10% или не определяется (0,05-0,3% популяции).





# Результаты исследований при дефиците фактора свертывания XII

9

Тип мутации	Активность фактора XII	АЧТВ	Время XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов
Гетерозиготная (С/Т)	10-50%	40-70 сек	20-40 минут
Гомозиготная (Т/Т)	0-10%	от 80 сек до неопределяемых величин	несколько часов



# Что усугубляет снижение фибринолитической активности крови на фоне дефицита фактора XII?

10

- **Повышение концентрации ингибиторов активатора плазминогена (PAI):**
  - PAI-1 - острофазовый белок, повышается при воспалительной реакции и беременности,
  - PAI-2 синтезируется плацентой, повышается при беременности в десятки раз - основная причина подавления фибринолиза при беременности,
  - PAI-3 имеет минорное значение;
- Дефицит тканевого и урокиназного активатора плазминогена;
- Дефицит плазминогена;
- Повышение активности  $\alpha$ 2-антиплазмина;
- Антитела к фактору XII (появляются при антифосфолипидном синдроме).



# Клинический случай болезни Хагемана

11

Мужчина, 69 лет.

АЧТВ около 300 сек (нормальные значения АЧТВ для использованной тест-системы от 23 до 32 сек)

## Скрининговые тесты оценки плазменного звена гемостаза

Тест	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Протромбин (по Квику, %)	112	%	83,4 - 128,8
Протромбиновое время	9,85	сек.	9,4 - 11,3
Протромбиновое отношение	0,98		0,85 - 1,20
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,92	отн.ед.	0,9 - 1,08
АЧТВ	<b>298</b>	сек.	23,4 - 31,5
Тромбиновое время	17,4	сек.	15,5 - 19,4
Рептилазное время	<b>22,5</b>	сек.	18,7 - 21,7
Фибриноген	3,67	г/л	1,54 - 3,98



Фактор свертывания XII практически не определялся  
(определяемая активность была менее 1%)

12

### Определение факторов свертывания крови и их ингибиторов

<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед. изм.</i>	<i>Референсные значения</i>
Определение V-го фактора свертывания крови	125	%	70 - 120
Определение VII-го фактора свертывания крови	140	%	70 - 120
Определение VIII-го фактора свертывания крови	151	%	70 - 150
Определение IX-фактора свертывания крови	136	%	70 - 150
Определение X-го фактора свертывания крови	113	%	70 - 120
Определение XI-го фактора свертывания крови	98	%	70 - 150
Определение XII-го фактора свертывания крови	1	%	70 - 150
Определение XIII-го фактора свертывания крови	107	%	70 - 140
Определение ингибиторов факторов свертывания	не обнаружены	-	не обнаружены

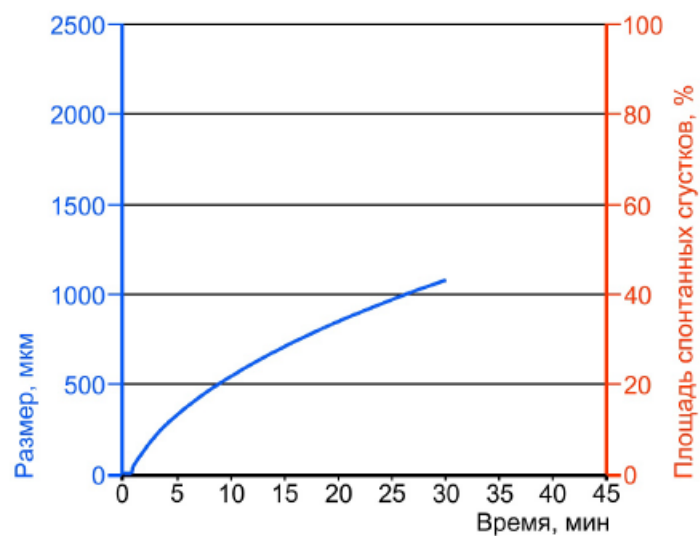


# Нормальные параметры тромбодинамики

13

## Исследование тромбодинамики

Тест	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Скорость	25,4	МКМ/МИН	20,0 - 29,0
Задержка роста	1,0	МИН	0,6 - 1,5
Начальная скорость	51,7	МКМ/МИН	38,0 - 56,0
Стационарная скорость	25,4	МКМ/МИН	20,0 - 29,0
Размер сгустка	1080	МКМ	800 - 1 200
Плотность	25295	усл.ед.	15 000 - 32 000
Время появления спонтанных сгустков	отсутствуют	МИН	отсутствуют



Площадь спонтанных сгустков, %

СНИМКИ:

5 МИН



15 МИН

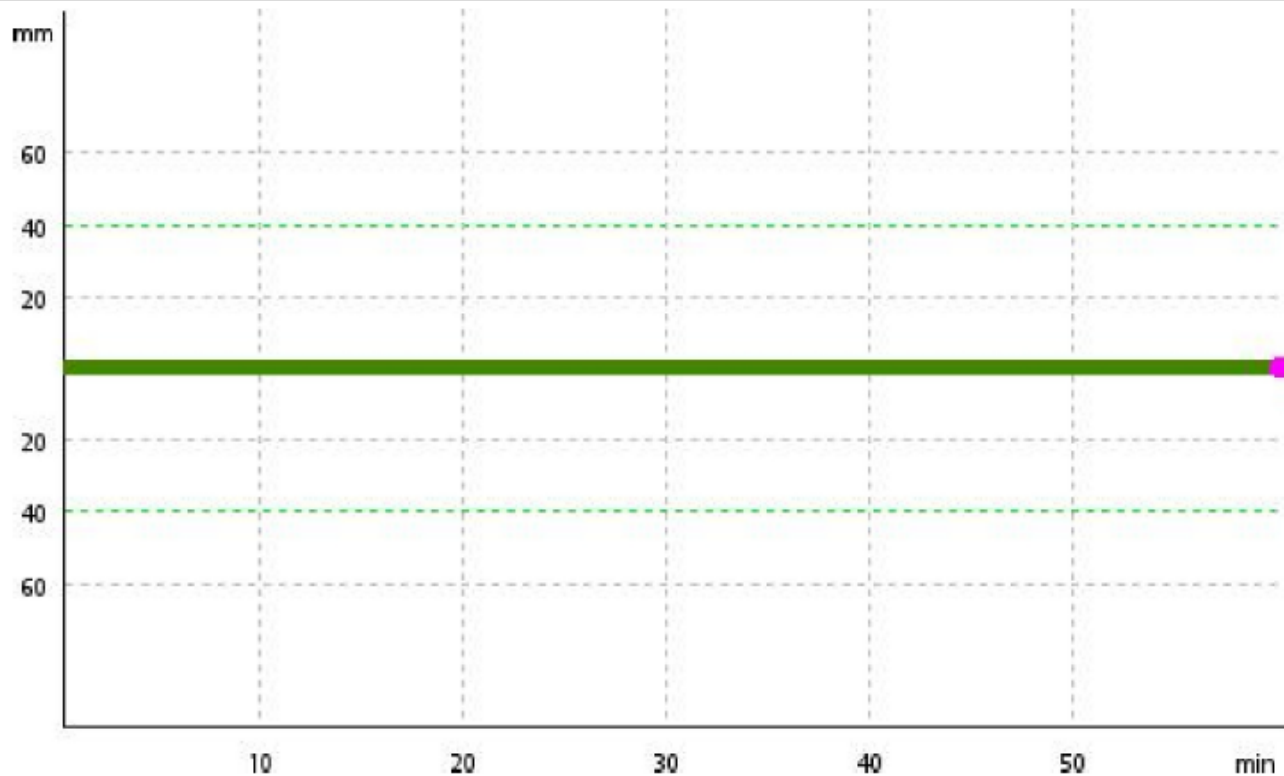


30 МИН



## Тромбоэластография (без активации свертывающей системы крови)

Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.	Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.
СТ - время свёртывания	<b>3568</b>	сек.	300 - 1 000	CFT - время образования сгустка	1000	сек.	150 - 700
CFR - скорость образования сгустка	46	град.	не норм.	AUC - обл. под кривой при макс. плот. сгустка	4509	мм x 100	не норм.
Alpha - альфа-угол	19	град.	30 - 70	LOT - время начала лизиса сгустка	н/д	сек.	не норм.
A5 - амплитуда через 5 мин	5	мм	не норм.	LI30 - индекс лизиса на 30 мин	100	%	не норм.
A10 - амплитуда через 10 мин	10	мм	не норм.	LI45 - индекс лизиса на 45 мин	---	%	не норм.
A15 - амплитуда через 15 мин	17	мм	не норм.	LI60 - индекс лизиса на 60 мин	---	%	не норм.
A20 - амплитуда через 20 мин	26	мм	35 - 60	ML - максимальный лизис	0	%	не норм.
A25 - амплитуда через 25 мин	35	мм	не норм.	CLR - скорость лизиса сгустка	н/д	град.	не норм.
MCF - макс. плотность сгустка	45	мм	40 - 65	TPI - индекс тромбодинам. потенциала	н/д	Ед	не норм.

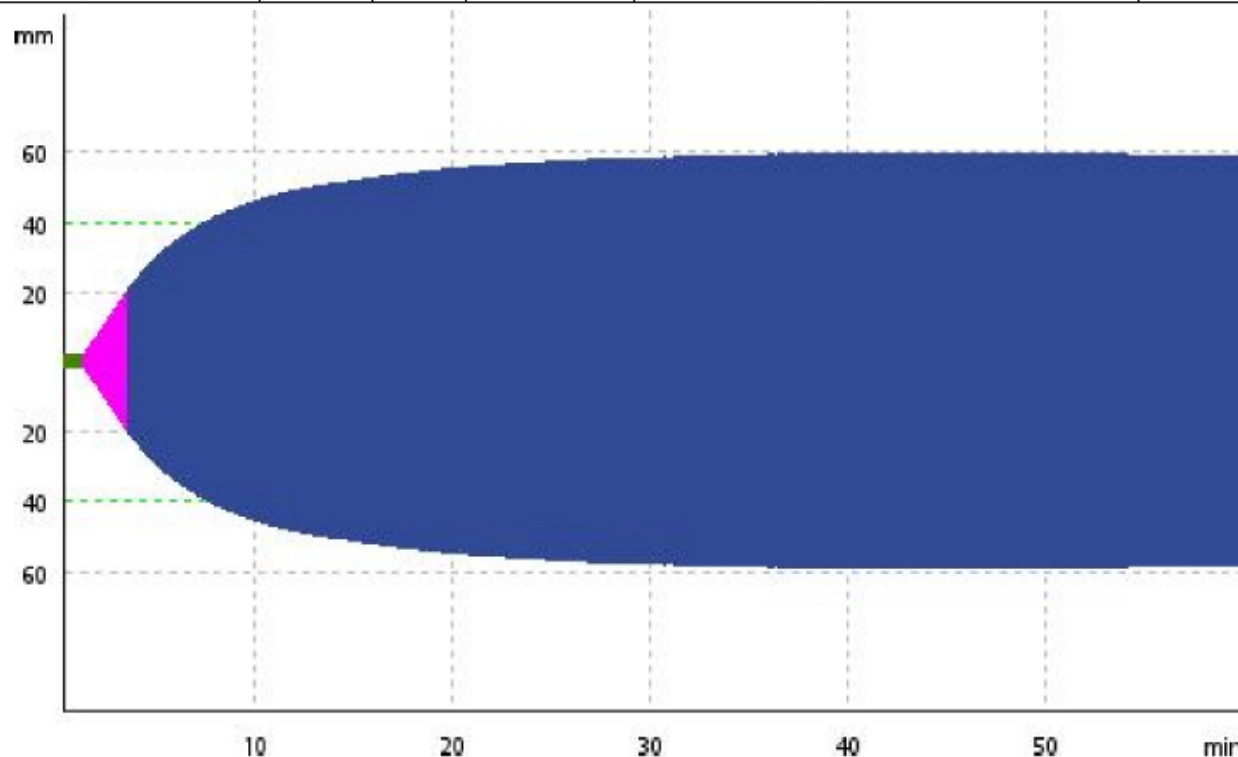


14



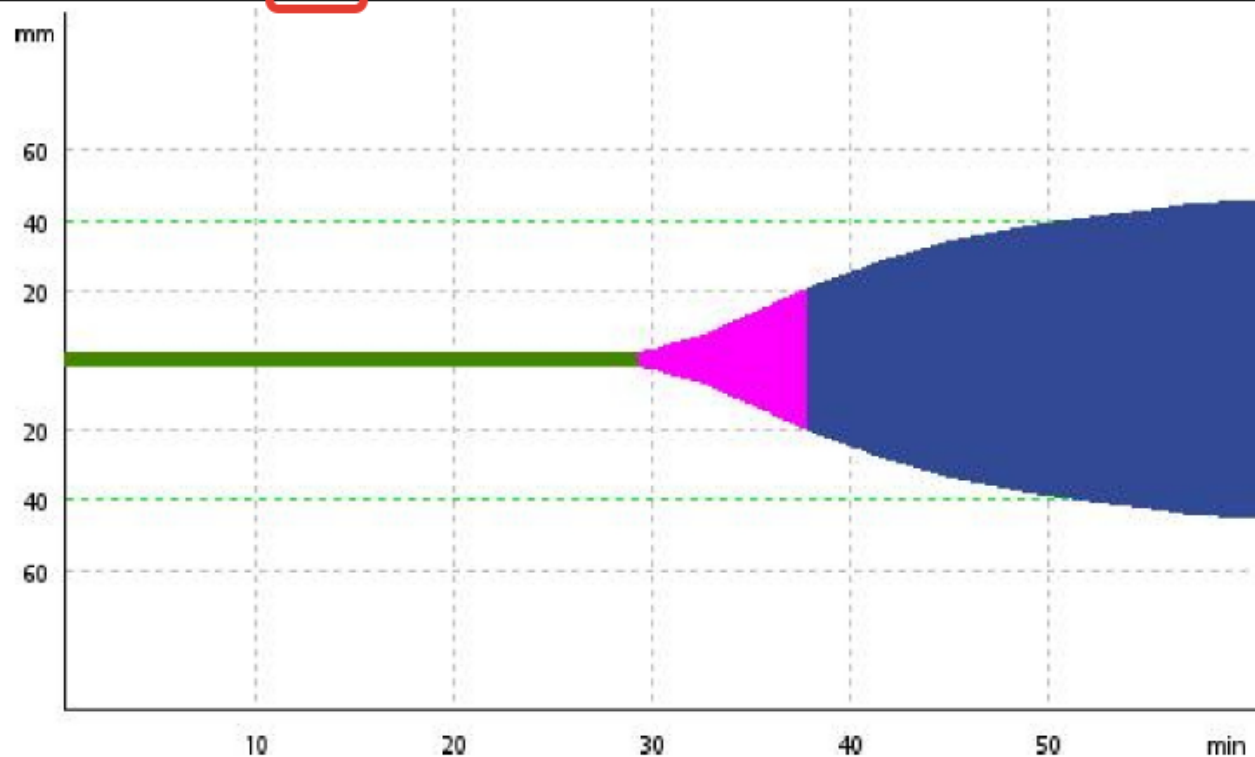
## Тромбоэластография (исследование внешнего пути свертывания крови)

Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.	Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.
СТ - время свёртывания	68	сек.	38 - 79	МСЕ - макс. упругость сгустка	145	Ед	не норм.
СFT - время образования сгустка	132	сек.	34 - 159	G - модуль упругого сдвига	7241	Ед	не норм.
CFR - скорость образования сгустка	66	град.	не норм.	AUC - обл. под кривой при макс. плот. сгустка	5899	мм x 100	не норм.
Alpha - альфа-угол	64	град.	63 - 83	LOT - время начала лизиса сгустка	н/д	сек.	не норм.
A5 - амплитуда через 5 мин	36	мм	34 - 55	LI30 - индекс лизиса на 30 мин	100	%	94 - 100
A10 - амплитуда через 10 мин	48	мм	43 - 65	LI45 - индекс лизиса на 45 мин	100	%	не норм.
A15 - амплитуда через 15 мин	52	мм	48 - 69	LI60 - индекс лизиса на 60 мин	99	%	не норм.
A20 - амплитуда через 20 мин	56	мм	50 - 71	ML - максимальный лизис	3	%	0 - 15
A25 - амплитуда через 25 мин	57	мм	50 - 72	CLR - скорость лизиса сгустка	н/д	град.	не норм.
MCF - макс. плотность сгустка	59	мм	50 - 72	TPI - индекс тромбодинам. потенциала	33	Ед	не норм.



## Тромбоэластография (исследование внутреннего пути свертывания крови)

Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.	Показатель	Рез.	Ед.	Реф. знач.
CT - время свёртывания	1747	сек.	100 - 240	MCE - макс. упругость сгустка	93	Ед	не норм.
CFI - время образования сгустка	511	сек.	30 - 110	G - модуль упругого сдвига	4661	Ед	не норм.
CFR - скорость образования сгустка	43	град.	не норм.	AUC - обл. под кривой при макс. плот. сгустка	4838	мм x 100	не норм.
Alpha - альфа-угол	28	град.	70 - 83	LOT - время начала лизиса сгустка	н/д	сек.	не норм.
A5 - амплитуда через 5 мин	11	мм	38 - 57	LI30 - индекс лизиса на 30 мин	100	%	94 - 100
A10 - амплитуда через 10 мин	23	мм	44 - 66	LI45 - индекс лизиса на 45 мин	100	%	не норм.
A15 - амплитуда через 15 мин	33	мм	48 - 69	LI60 - индекс лизиса на 60 мин	100	%	не норм.
A20 - амплитуда через 20 мин	38	мм	50 - 71	ML - максимальный лизис	0	%	0 - 15
A25 - амплитуда через 25 мин	42	мм	50 - 72	CLR - скорость лизиса сгустка	н/д	град.	не норм.
MCF - макс. плотность сгустка	48	мм	50 - 72	TPI - индекс тромбодинам. потенциала	5	Ед	не норм.





# Исследование XIIa-зависимого фибринолиза

17

Радикальное снижение фибринолитической активности плазмы крови

## Тесты, характеризующие состояние фибринолитической (плазминовой) системы организма

<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед. изм.</i>	<i>Референсные значения</i>
Определение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1)	3,9	Ед/мл	2,0 - 7,0
Определение фибринолитической активности плазмы крови (XII-a зависимый фибринолиз)	<b>&gt;180</b>	мин	5,0 - 12,0



# В заключение: о чем нужно помнить?

18

При глубоком дефиците фактора свертывания XII:

- повышен риск тромбоза,
- также повышен риск кровотечений (вопреки распространенному мнению).

Дефицит фактора XII встречается у 2-3% населения.

При хирургическом вмешательстве требуется дополнительная предоперационная подготовка (переливание свежезамороженной плазмы крови).

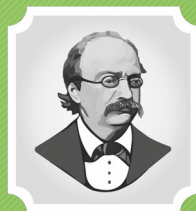
Популярное исследование тромбодинамики бесполезно при дефиците фактора XII.

Удлинение АЧТВ чаще всего вызвано дефицитом фактора XII.

Необходимые исследования: АЧТВ, определение фактора XII, тромбозластография, XIIa-зависимый фибринолиз  
- позволяют предположить тип мутации гена фактора XII.

Определение полиморфизма 46С/Т подтверждает диагноз.





## Научно-клинический центр патологии гемостаза имени А.А. Шмидта

Москва, ул. Алабяна, д.13, корп.2

+7 495 197 84 66

+7 800 200 84 66

[www.clinica-shmidta.ru](http://www.clinica-shmidta.ru)

**Благодарим за внимание!**

19

Имеются противопоказания.

Необходима консультация  
специалиста.

