

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ XII В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Яковлева Е.В.*, Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Мишина О.С., Сурин В.Л., Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Мамлеева С.Ю., Орел Е.Б., Суренков А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Фактор свертывания крови XII (FXII) является участником противоположных процессов гемостаза: контактной активации внутреннего пути свертывания крови и фибринолиза. Чем может быть представлена клиническая картина дефицита FXII: кровотечениями, тромбозами или протекать бессимптомно? Вопрос остается открытым.

Цель: представить клиническую и лабораторную характеристику российской популяции больных наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 29 из 212 больных с дефицитом FXII, у которых проведен генетический анализ и подтвержден наследственный характер заболевания.

Результаты. Среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени в исследуемой группе составило 187 сек. Среднее значение активности FXII — 20 %. Наиболее часто встречающейся мутацией F12 в российской популяции явилась нуклеотидная замена с.1681 –1 G>A. Причинами обращения и диагностики заболевания послужили: предоперационное обследование у 9 (31 %) больных, изменения в коагулограмме при обследовании перед планированием беременности или при обследовании по поводу хронического заболевания — у 8 (28 %) больных; кровоточивость — у 7 (24 %); изменения в коагулограмме при скрининге во время беременности — у 2 (7 %), семейное обследование — у 2 (7 %). У 21 (72 %) из 29 больных клиническая картина была представлена геморрагическими проявлениями, в том числе у 6 больных были кровотечения в послеоперационном периоде. Тромботические события отмечены у 2 (7 %) из 29 больных. Среди 16 (80 %) женщин, имевших беременность в анамнезе, выкидыши случились у 6 (38 %) из них.

Заключение. Диагноз наследственного дефицита FXII наиболее часто устанавливают при предоперационном обследовании. Тем не менее 24 % больных обратились к врачу с жалобами на геморрагические, преимущественно легкие или умеренные, проявления. Хирургические кровотечения отмечены у 21 % больных. Акушерский анамнез более трети женщин отягощен выкидышами. У больных наследственным дефицитом FXII необходимо иметь настороженность в отношении спонтанной кровоточивости, хирургических кровотечений, невынашивания беременности и, в меньшей степени, тромбозов.

Ключевые слова: фактор свертывания крови XII, наследственный дефицит фактора свертывания крови XII, геморрагический синдром, кровотечение, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Мишина О.С., Сурин В.Л., Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Мамлеева С.Ю., Орел Е.Б., Суренков А.А. Клиническая и лабораторная характеристика больных наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII в российской популяции. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):511–520. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520>

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CONGENITAL FACTOR XII DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION

Yakovleva E.V.*; Shchemeleva E.Yu., Salomashkina V.V., Pshenichnikova O.S., Selivanova D.S., Mishina O.S., Surin V.L., Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Mamleeva S.Yu., Orel E.B., Surenkov A. A.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The blood coagulation factor XII (FXII) is involved in opposing processes of hemostasis: contact activation of the intrinsic pathway of blood coagulation and fibrinolysis. What might the clinical picture of FXII deficiency present with: bleeding, thromboses or be asymptomatic? The issue remains debatable.

Aim: To present the clinical and laboratory characteristics of patients with congenital FXII deficiency in the Russian population.

Materials and methods. A retrospective study included 29 of 212 patients with FXII deficiency who underwent genetic analysis, confirming the hereditary nature of the disease.

Results. The mean APTT in the study group was 187 seconds (control 29–38 sec.). The mean FXII activity was 20 %. The most common mutation of *F12* in the Russian population was the nucleotide substitution c.1681 –1 G>A. The reasons for contacting a hematologist and conducting diagnostics of the disease were: preoperative examination in 9 (31 %) patients; abnormalities in the coagulogram during examination prior to pregnancy planning or during examination for a chronic disease in 8 (28 %) patients; bleeding — in 7 (24 %) patients; abnormalities in the coagulogram during screening in pregnancy in 2 (7 %); family examination in 2 (7 %) patients. In 21 (72 %) of 29 patients, the clinical picture was represented by hemorrhagic manifestations. Thrombotic events were noted in 2 (7 %) of 29 patients. Among 16 (80 %) women with a history of pregnancy, miscarriages occurred in 6 (38 %).

Conclusion. The diagnosis of hereditary FXII deficiency is most often established during preoperative examination. However, 24 % of patients consulted a hematologist with complaints of hemorrhagic manifestations, mostly mild or moderate. Surgical bleeding was noted in 21 % of patients. The obstetric history of more than a third of women was complicated by miscarriages. In patients with hereditary FXII deficiency, it is necessary to be wary of mild spontaneous bleeding, surgical bleeding, miscarriage and, to a lesser extent, thromboses.

Keywords: blood coagulation factor XII, congenital factor XII deficiency, hemorrhagic syndrome, bleeding, thrombosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Yakovleva E.V., Shchemeleva E.Yu., Salomashkina V.V., Pshenichnikova O.S., Selivanova D.S., Mishina O.S., Surin V.L., Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Mamleeva S.Yu., Orel E.B., Surenkov A. A. Clinical and laboratory characteristics of patients with congenital factor XII deficiency in the Russian population. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):511–520 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520>

Введение

С расширением и улучшением лабораторной диагностики число больных с установленным диагнозом наследственного дефицита фактора свертывания крови XII (FXII) прогрессивно увеличивается. Ведение этих больных и прогнозирование течения заболевания

остается актуальным вопросом. В литературе имеются дискуссионные данные о клинических проявлениях наследственного дефицита FXII, что обусловлено его многообразной физиологической ролью. FXII участвует в процессах как свертывания крови, так и фибри-

нолиза [1, 2]. Что же ожидать у больных с дефицитом этого фактора свертывания крови: отсутствие клинических проявлений, тромбозы или кровотечения?

Цель исследования: представить клиническую и лабораторную характеристику российской популяции больных наследственным дефицитом FXII.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 29 из 212 больных (62 мужчин и 150 женщин) с дефицитом FXII, находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, у которых проведен генетический анализ и подтвержден наследственный характер заболевания. Средний возраст больных составил 44 года (18–91 лет).

Лабораторная диагностика основывалась на проведении скрининговых клоттинговых тестов: определении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбина по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена. При выявлении удлинения АЧТВ выполняли исследования активности факторов свертывания крови внутреннего пути (FVIII, FIX, FXI, FXII), фактора фон Виллебранда и времени XIIa-зависимого фибринолиза. Диагностическими критериями считали удлинение АЧТВ, снижение плазматической активности FXII и угнетение XIIa-зависимого фибринолиза.

Параметры коагулограммы, АЧТВ и активность FXII определяли на автоматическом коагулометре «Sysmex CS-2000i» (Япония). С целью определения АЧТВ применяли «Pathromtin SL Reagent» (Siemens). Принцип метода заключался в инкубации плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором, что приводило к активации факторов внутренней системы свертывания. Добавление ионов кальция инициировало процесс свертывания; при этом измеряли время, необходимое для образования фибринового сгустка. Референсные значения АЧТВ составляли 29–38 сек. Активность FXII определяли клоттинговым методом с использованием плазмы, дефицитной по FXII (Siemens), «Pathromtin SL» (Siemens) и CaCl_2 0,25 моль/л. Нормальные значения активности FXII 70–150 %. XIIa-зависимый фибринолиз определяли ручным методом с использованием набора реагентов для определения фибринолитической активности плазмы крови человека «XIIa-зависимый фибринолиз» («Ренам», Россия). Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде, содержащей факторы свертывания крови и фибринолиза. Из плазмы крови выделяли эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не включавшую ингибиторы фибринолиза. При добавлении к этой фракции CaCl_2 образовывался сгусток фибрина, который затем лизировался плазмином. Реакцию ини-

цировали активированным FXII (FXIIa). Время от момента образования сгустка до его растворения отражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови. Нормальные значения XIIa-зависимого фибринолиза составляют 5–12 минут.

С целью оценки тромботических факторов риска у больных с тромбозами в анамнезе оценивали активность антитромбина III. Исследование проводили на автоматическом коагулометре «ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory» (США) с использованием реагента «Hemosil Liquid Antithrombin» для хромогенного анализа. Референсные значения составили 83–128 %.

Молекулярную диагностику осуществляли по методу Сэнгера путем секвенирования всех функционально значимых участков гена *F12*. ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8 % растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5 %) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 15–16 ч при 37 °C или 2 ч при 60 °C с последующей фенольной экстракцией. Амплификацию проводили в системе «PCR Master Mix» (ThermoScientific) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров в усредненных условиях (94 °C — 1 мин, 60–62 °C — 1 мин, 72 °C — 1–2 мин, 30 циклов). Продукты реакции анализировали при помощи электрофореза в 6 %-ном полиакриламидном геле с визуализацией в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. Фрагменты, амплифицированные в результате полимеразной цепной реакции для секвенирования, очищали на колонках «Wizard» фирмы «Promega» (США). Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» ИМБ РАН с помощью набора реактивов «ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1» с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК «ABI PRISM 3100Avant». Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Россия). Анализ последовательностей проводили вручную с помощью программ «Bioedit» и «Vector».

Оценку патогенности генетических вариантов, встретившихся впервые, проводили в соответствии со стандартами и рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) [3]. Также были использованы прогностические программы «SIFT v.6.2.1», «PROVEAN v.1.1.5», «PolyPhen-2 v2.2.2», «MutationTaster» [4]. Для обозначения вариантов использовали традиционную номенклатуру, ее соответствие названиям, рекомендованным ACMG [3], представлено в таблице 1.

Результаты

Средняя активность FXII у 212 больных составила 30 %. Активность FXII менее 1 % диагностирована у 60 (28 %) больных. Генетическое исследование,

Таблица 1. Спектр выявленных генетических вариантов F12 среди российской группы больных с дефицитом FXII
Table 1. The spectrum of identified F12 genetic variants among the Russian group of patients with factor XII deficiency

Номенклатура Nomenclature HGVS (NM_000505.4, NG_007568.1)	Альтернативная номенклатура Alternative nomenclature	Частота встречаемости Mutations frequency	Ссылки References
g.4988C>T (c.-62C>T)	–13C/T	6 гетерозиготных 6 heterozygous	[6]
g.4993G>C (c.-57 G>C)	–8C/G	4 гомозиготных 4 homozygous 4 гетерозиготных 4 heterozygous	[7]
c.615delC (p.Gly206GlufsTer45)	G206Efs*45	1 гетерозиготная 1 heterozygous	NEW [5]
c.652T>C (p.Tyr218Cys)	Y218C	1 гетерозиготная 1 heterozygous	NEW [5]
c.1180_1181delCA (p.His394GlnfsTer39)	H394Qfs*39	1 гетерозиготная 1 heterozygous	NEW [5]
c.1681 -1G>A	IVS13-1 G>A	5 гомозиготных 5 homozygous 5 гетерозиготных 5 heterozygous	[8]
c.-4 C>T	C46T	22 гомозиготных 22 homozygous 4 гетерозиготных 4 heterozygous	[9]

подтверждающее наследственный или врожденный характер заболевания, проведено 34 больным, составившим группу исследования. Однако 4 больных были исключены из исследования ввиду сочетанного дефицита факторов свертывания крови (по одному случаю сочетанного дефицита FXII и FVIII, FXII и FI, FXII и FVII, FXII и FXI). Еще одна больная была исключена ввиду отсутствия генетических нарушений в гене F12. Таким образом, проведен ретроспективный анализ данных 29 больных наследственным дефицитом FXII.

В исследуемой группе среди 29 больных наследственным дефицитом FXII было 6 мужчин и 23 женщины. Причинами проведения диагностики заболевания послужили: предоперационное обследование у 9 (31 %) больных, изменения в коагулограмме при обследовании перед планированием беременности или при обследовании по поводу хронического заболевания — у 8 (28 %) больных; кровоточивость — у 7 (24 %), изменения в коагулограмме при скрининге во время беременности — у 2 (7 %), семейное обследование — у 2 (7 %). У одного больного нет данных о причине обращения.

Лабораторная диагностика основывалась на оценке трех лабораторных параметров. Среднее значение АЧТВ в исследуемой группе составило 187 сек. (максимальное — 688 сек.), среднее значение активности FXII было 20 %. В эуглобулиновом тесте выявляли угнетение XIIa-зависимого фибринолиза (среднее значение 55 мин., максимальное — 230 мин.). Оценка показателей протромбина по Квику, тромбинового

времени, концентрации фибриногена не выявила отклонений от референсных значений. В общем анализе крови средние значения гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов оставались в пределах нормальных значений: 133 г/л, $5,76 \times 10^{12}/л$, $248 \times 10^{12}/л$ соответственно.

Молекулярный анализ подтвердил наследственный или врожденный характер заболевания. Были идентифицированы не описанные ранее в литературе мутации [5]. Две микроделеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, c.615delC (p.Gly206GlufsTer45) и c.1180_1181delCA (p.His394GlnfsTer39), были классифицированы как патогенные варианты (критерии ACMG: PM2, PVS1, PP4). Замена аминокислоты c. 652T>C (p.Tyr218Cys) классифицирована как вероятно патогенный вариант (критерии ACMG: PM2, PP3, PP4).

Наиболее часто встречавшейся мутацией в российской популяции явилась мутация c.1681 –1 G>A [5]. Спектр выявленных генетических вариантов представлен в таблице 1.

У 21 (72 %) из 29 больных был геморрагический синдром. Жалобы на легко образующиеся экхимозы предъявляли 10 (35 %) из 29 больных, на носовые кровотечения — 9 (31 %), не десневую кровоточивость — 6 (21 %). Оперативные вмешательства и инвазивные манипуляции были выполнены у 24 из 29 больных. О послеоперационных кровотечениях сообщили 6 (21 %) больных, которым выполняли операцию по поводу варикоцеле, тонзиллэктомии, аденоидэктомии, пе-

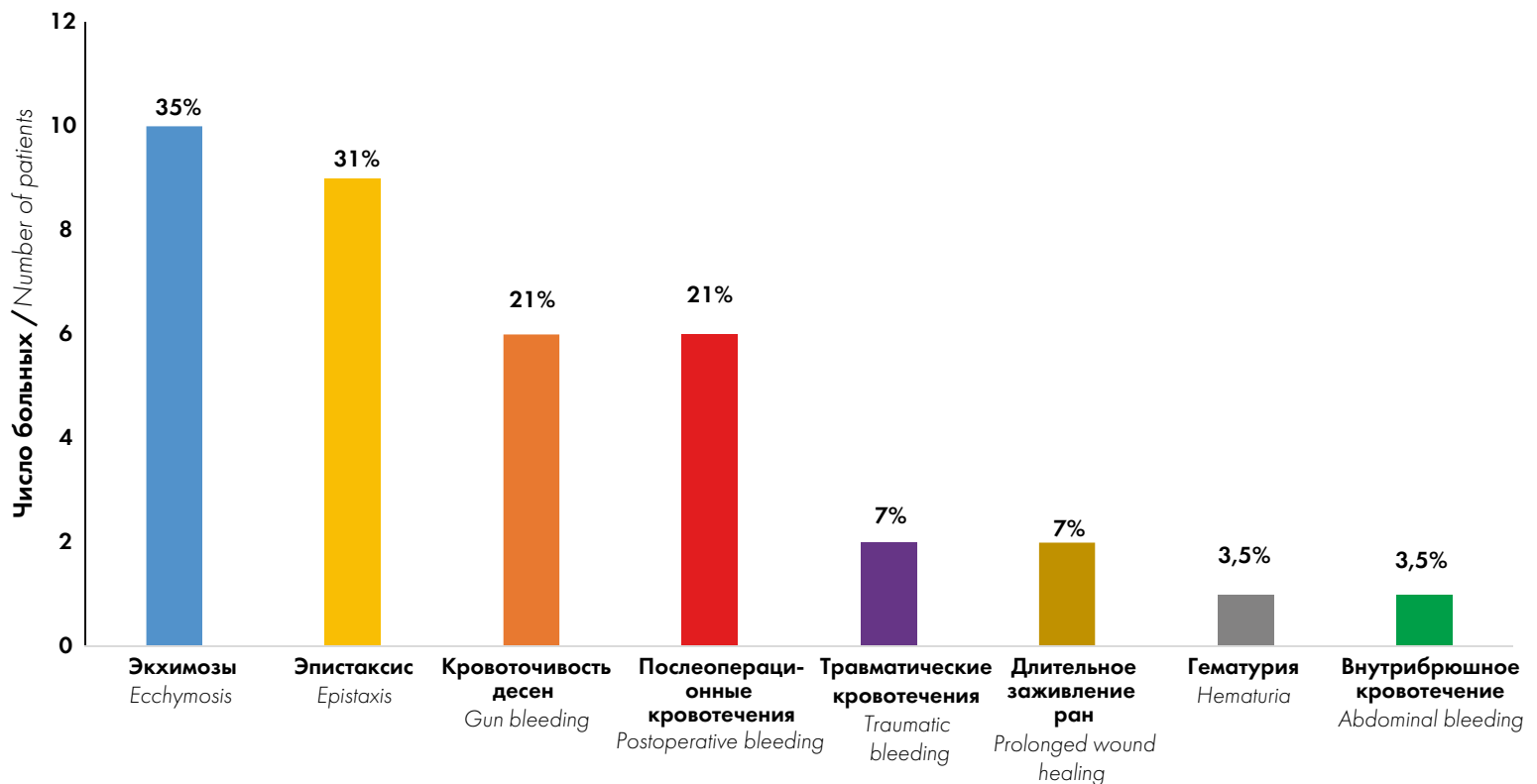


Рисунок 1. Спектр геморрагических проявлений в группе российских больных с наследственным дефицитом FXII. У 21 (72 %) из 29 больных клиническая картина представлена геморрагическими проявлениями, у 10 (48 %) из 21 больного с геморрагическими проявлениями активность FXII < 1%

Figure 1. The spectrum of hemorrhagic manifestations in the Russian group of patients with congenital factor XII deficiency. In 21 (72 %) of the 29 patients the clinical picture is represented by hemorrhagic manifestations, in 10 (48 %) of 21 patients with hemorrhagic manifestations FXII activity was < 1%

ринотомии, стоматологические операции и в 3 случаях — экстракцию зубов. У 2 больных именно послеоперационное кровотечение послужило поводом выполнения диагностики нарушений гемостаза. Кровотечения вследствие травмы возникло у 2 (7%) больных. Внутрибрюшное кровотечение отмечено у 1 (3,5%) больного, гематурия — также у 1 (3,5%) больного, длительное заживление ран — у 2 (7%). У 10 (48%) из 21 больного с геморрагическими проявлениями активность FXII составила менее 1% (рис. 1).

Тромботические события отмечены у 2 (7%) из 29 больных. У одной больной диагноз наследственного дефицита FXII установлен в возрасте 69 лет. Активность FXII составила 47%. При генетическом исследовании был выявлен гомозиготный гипоморфный аллель с.-4C>T (C46T). Тромбоз подкожной вены правой голени развился в возрасте 56 лет, что потребовало проведения кросс-эктомии. Больная была обследована на дополнительные тромботические факторы риска: активность антитромбина III составила 83% (норма 80–130%), данных за антифосфолипидный синдром не выявлено (волчаночный антикоагулянт отрицательный, IgG и IgM к кардиолипину, бета2-гликопротеину были в пределах референсных значений), гомоцистеин 16 мкмоль/л (норма 5–15 мкмоль/л). У второй больной также диагноз наследственного дефицита FXII (легкая форма, активность FXII составила 50%) был установлен в возрасте 69 лет и был подтвержден генетическим

исследованием (гомозиготный гипоморфный аллель с.-4C>T (C46T)). Катетер-ассоциированный тромбоз вены запястья у этой больной случился в 46 лет. При исследовании активности естественных антикоагулянтов активность антитромбина III составила 102% (80–130%). Другие обследования для диагностики тромбофилии не проводили.

Акушерский анамнез известен у 20 женщин. Меноррагии беспокоили 3 (15%) женщин. Не было беременностей у 4 (20%) женщин. Среди 16 (80%) женщин, имевших беременности в анамнезе, выкидыши случились у 6 (38%). Кровотечение во время естественных родов отмечено у 1 (5%) больной, при хирургическом родовспоможении также у 1 (5%) больной. О тромбозах во время родов или послеродовом периоде не сообщалось. Среди женщин с известным акушерским анамнезом обнаружение удлинения АЧТВ во время беременности послужило поводом обращения к гематологу 2 больных, обнаружение удлинения АЧТВ при обследовании перед планированием беременности — 3 (16%) больных. Меноррагии заставили обратиться к врачу 1 (5%) больную.

Обсуждение

В 1955 г. О. Ratnoff и J. Colopy [10] описали больного 37 лет по имени Джон Хагеман, у которого при предоперационном обследовании было обнаружено длительное время свертывания крови и плазмы

в стеклянных пробирках. У него не было отягощенного геморрагического анамнеза, проведенные ранее операции и инвазивные вмешательства (тонзиллэктомия в возрасте 6 лет, травма руки в 10 лет, экстракция зуба в 36 лет) не сопровождались кровотечениями. Удлиненное время свертывания крови было компенсировано добавлением в пробирку небольшого количества нормальной плазмы.

О. D. Ratnoff предположил, что у больного был дефицит неизвестного до того времени фактора свертывания крови, назвал его фактором Хагемана, а в дальнейшем он был обозначен XII фактором свертывания крови. Джон Хагеман умер от тромбоэмболии легочной артерии, которая произошла на 12-й день после перелома седалищной и подвздошной костей. Данные о распространенности наследственного дефицита FXII остаются неуточненными. О. D. Ratnoff предполагал частоту 1:500 000 в общей популяции. W. M. Halbmayer и соавт. [11] обследовали 300 доноров крови и сообщили о частоте 1,5–3% этой патологии в общей популяции. Данные, полученные в настоящей работе, не позволяют определить частоту этого заболевания в российской популяции, но число больных с дефицитом FXII ($n = 212$), состоящих под наблюдением в клинко-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, сопоставимо с числом больных с редкими наследственными коагулопатиями (наследственным дефицитом факторов свертывания крови I, II, V, VII, X, XI, XIII и сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII).

Учитывая роль FXII, который участвует в процессах как коагуляции, так и фибринолиза, остается неясным, следует ли ожидать у этих больных кровотечения или тромбоза. Это заболевание рассматривается в литературе особняком: его не включают в одну группу с дефицитами других факторов свертывания крови, вероятно потому, что геморрагические проявления для него не очень характерны. Тем не менее имеются описания различных геморрагических событий при дефиците FXII: субдуральная гематома у 61-летнего мужчины [12], субдуральная гематома у ребенка [13], рецидивирующее субарахноидальное кровоизлияние [14], кровотечение после родов [15], кровотечения после травм и операций [16].

Некоторые авторы рассматривают дефицит FXII, наоборот, как предиктор тромботических событий [17, 18]. W. M. Halbmayer и соавт. [19] включили в исследование 103 больных, имевших в анамнезе рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, из них у 15% был диагностирован дефицит FXII. В подгруппе с венозными тромбозами 3 (8%) из 38 больных были с дефицитом FXII, в подгруппе с артериальными тромбозами и инфарктом миокарда 8 (20%) из 40 больных были с дефицитом FXII. Позднее W. M. Halbmayer

и соавт. [11] опубликовали исследование, в котором оценили активность FXII у 426 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ожидавших оперативного лечения, и у 300 здоровых доноров. Распространенность дефицита FXII была достоверно выше среди больных ИБС (10,4%), чем среди 300 здоровых доноров крови (10,4% против 2,3%, $p < 0,0001$).

Другие исследователи полагают, что дефицит FXII не является фактором риска тромбозов, так как частота этих событий такая же, как и в общей популяции [20]. B. Lämmle и соавт. [21] обследовали 74 человека из 14 швейцарских семей, в которых было известно о наследственном дефиците FXII. У одной женщины с тяжелым дефицитом FXII была выявлена тенденция к кровоточивости, у 2 больных с тяжелым дефицитом были венозные тромбозы в возрасте до 40 лет и у одной женщины с легким дефицитом FXII. Остальные члены семей с дефицитом FXII не имели ни геморрагических, ни тромботических событий.

Представленная клиническая характеристика больных в настоящей работе свидетельствует о наличии у них в большей степени геморрагических проявлений, для лечения которых не требовалось госпитализации или проведения профилактической или гемостатической терапии, они не приводили к анемизации больных, но снижали качество их жизни. В единичных случаях послеоперационные кровотечения потребовали проведения трансфузионной гемостатической терапии. Геморрагические осложнения в виде обширных гематом на лице после экстракций зубов у больной с дефицитом FXII представлены на рисунке 1.

В описанной в настоящей работе группе больных тромбозы выявлены у больных с легким дефицитом FXII и гомозиготным гипоморфным аллелем с.-4С>Т (С46Т). Вероятно, в патогенезе этих тромбозов играли роль совокупные тромботические факторы риска (у одной из них — периферический венозный катетер). При диагностике наследственного дефицита FXII и оценке тромботических рисков должны быть учтены иные протромботические состояния.

Что касается аспектов акушерского анамнеза у женщин с дефицитом FXII, то главные вопросы следующие: как протекает беременность, какова частота тромботических или геморрагических осложнений и есть ли взаимосвязь невынашивания беременности и дефицита FXII? Баланс между коагуляцией и фибринолизом играет важную роль в поддержании нормальной плацентарной функции. Тромбоз спиральных артерий и межворсинчатого пространства на материнской стороне плаценты может нарушить адекватную плацентарную перфузию, что приводит к акушерским осложнениям [22].

A. Girolami и соавт. [23] представили 16-летний опыт наблюдения за 12 женщинами с наследствен-

ным дефицитом FXII. Случившиеся 19 беременностей не осложнились ни геморрагическими, ни тромботическими событиями. Также авторы привели литературный обзор с 1968 по 2003 г., в котором описали 64 беременности, в 3 случаях были тромботические, в 5 случаях — геморрагические осложнения. Н. У. Рауер и соавт. [24] оценили взаимосвязь дефицита FXII и невынашивания беременности. Группы исследования составили 67 женщин с 1 выкидышем, 33 женщины с 2 выкидышами и 49 женщин без акушерских неудач. Исследование показало корреляцию между дефицитом FXII и выкидышами. Приведенные в настоящей работе данные (выкидыши у 32 % женщин) также предполагают связь дефицита FXII с акушерскими кровотечениями и невынашиванием беременности.

Литература

1. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. Гематология и трансфузиология. 2022;67(4):570–8. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578.
2. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.
3. Richards S., Aziz N, Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
4. Sim N.L., Kumar P., Hu J., Henikoff S., et al. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Web Server issue):W452–7. DOI: 10.1093/nar/gks539.
5. Demidova E., Salomashkina V., Pshenichnikova O., et al. Factor XII deficiency: a clinical and molecular genetic study. *Int J Hematol*. 2023;117(5):678–83. DOI: 10.1007/s12185-023-03535-9.
6. Lombardi A.M., Bortoletto E., Scarparo P., et al. Genetic study in patients with factor XII deficiency: a report of three new mutations exon 13 (Q501S-TOP), exon 14 (P547L) and -13C>T promoter region in three compound heterozygotes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(7):639–43. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32830d8629.
7. Hofferbert S., Müller J., Köstering H., et al. A novel 5'-upstream mutation in the factor XII gene is associated with a TaqI restriction site in an Alu repeat in factor XII-deficient patients. *Hum Genet*. 1996;97(6):838–41. DOI: 10.1007/BF02346200.
8. Schloesser M., Hofferbert S., Bartz U., Lutze G, et al. The novel acceptor splice site mutation 11396(G-->A) in the factor XII gene causes a truncated transcript in cross-reacting material negative patients. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1235–7. DOI: 10.1093/hmg/4.7.1235.
9. Sabater-Lleal M., Chillón M., Mordillo C., et al. Combined cis-regulator elements as important mechanism affecting FXII plasma levels. *Thromb Res*. 2010;125(2):e55–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.019.
10. 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(4):602–13. DOI: 10.1172/JCI103109.
11. Halbmayer W.M., Haushofer A., Schön R., et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population:

Таким образом, диагноз наследственного дефицита FXII наиболее часто устанавливают при предоперационном обследовании, 24 % больных обратились к врачу с жалобами на геморрагические, преимущественно легкие или умеренные, проявления. Хирургические кровотечения отмечены у 21 % больных. В целом геморрагические проявления отмечены у 72 % больных, тромбозы — у 7 %, 20 % больных не имели ни геморрагических, ни тромботических событий. Акушерский анамнез более трети женщин отягощен выкидышами. У больных наследственным дефицитом FXII необходимо иметь настороженность в отношении незначительной спонтанной кровоточивости, хирургических кровотечений, невынашивания беременности и, в меньшей степени, тромбозов, учитывая совокупные протромботические причины.

References

1. Yakovleva E.V., Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., et al. Hereditary combined deficiency of factors V and VIII: observations in the Russian population. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2024;69(3):344–55 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355
2. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.
3. Richards S., Aziz N, Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
4. Sim N.L., Kumar P., Hu J., Henikoff S., et al. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Web Server issue):W452–7. DOI: 10.1093/nar/gks539.
5. Demidova E., Salomashkina V., Pshenichnikova O., et al. Factor XII deficiency: a clinical and molecular genetic study. *Int J Hematol*. 2023;117(5):678–83. DOI: 10.1007/s12185-023-03535-9.
6. Lombardi A.M., Bortoletto E., Scarparo P., et al. Genetic study in patients with factor XII deficiency: a report of three new mutations exon 13 (Q501S-TOP), exon 14 (P547L) and -13C>T promoter region in three compound heterozygotes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(7):639–43. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32830d8629.
7. Hofferbert S., Müller J., Köstering H., et al. A novel 5'-upstream mutation in the factor XII gene is associated with a TaqI restriction site in an Alu repeat in factor XII-deficient patients. *Hum Genet*. 1996;97(6):838–41. DOI: 10.1007/BF02346200.
8. Schloesser M., Hofferbert S., Bartz U., Lutze G, et al. The novel acceptor splice site mutation 11396(G-->A) in the factor XII gene causes a truncated transcript in cross-reacting material negative patients. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1235–7. DOI: 10.1093/hmg/4.7.1235.
9. Sabater-Lleal M., Chillón M., Mordillo C., et al. Combined cis-regulator elements as important mechanism affecting FXII plasma levels. *Thromb Res*. 2010;125(2):e55–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.019.
10. 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(4):602–13. DOI: 10.1172/JCI103109.
11. Halbmayer W.M., Haushofer A., Schön R., et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population:

evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost.* 1994;71(1):68–72.

12. Didisheim P. Hageman factor deficiency (Hageman trait). Case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1962;110:170–7. DOI: 10.1001/archinte.1962.03620200030007.

13. Nicholls J., Chan L.C., Koo Y.M., et al. Subdural haematoma and factor XII deficiency in a Chinese infant. *Injury.* 1993;24(3):202–3. DOI: 10.1016/0020-1383(93)90300-u.

14. Kovalainen S, Myllylä VV, Tolonen U, Hokkanen E. Recurrent subarachnoid haemorrhages in patient with Hageman factor deficiency. *Lancet.* 1979;12;1(8124):1035–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92792-2.

15. Moiz B., Sadiq M.W., Javed M.A., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time secondary to factor XII deficiency in two surgical patients. *Oxf Med Case Reports.* 2021(3):omaa146. DOI: 10.1093/omcr/omaa146.

16. Vera C., Milana S., Radmila B., et al. Deficit F XII (Factor XII deficiency). *Bilt Hematol Transfuz.* 1984;12(2):59–63.

17. Lessiani G., Falco A., Nicolucci E., et al. Deep venous thrombosis and previous myocardial infarction in mild factor XII deficiency: a risk factor for both venous and arterial thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27(3):348–51. DOI: 10.1007/s11239-008-0222-1.

18. Chaudhry L.A., El-Sadek W.Y.M., Chaudhry G.A., Al-Atawi F.E. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan Afr Med J.* 2019;21;33:39. DOI: 10.11604/pamj.

19. Halbmayer W.M., Mannhalter C., Feichtinger C., et al. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1992;68(3):285–90.

20. Girolami A., Ferrari S., Cosi E., et al. Thrombotic events in severe FXII deficiency in comparison with unaffected family members during a long observation period. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):481–5. DOI: 10.1007/s11239-019-01819-8.

21. Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;12;65(2):117–21.

22. Ozgu-Erdinc AS., Togrul C., Aktulay A., et al. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy.* 2014;2014:459192. DOI: 10.1155/2014/459192.

23. Girolami A., Zocca N., Girolami B., et al. Pregnancies and oral contraceptive therapy in severe (homozygous) FXII deficiency: a study in 12 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;18(3):209–12. DOI: 10.1007/s11239-005-0348-3.

24. Pauer H.U., Burfeind P., Köstering H., et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril.* 2003;80(3):590–4. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00788-x.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost.* 1994;71(1):68–72.

12. Didisheim P. Hageman factor deficiency (Hageman trait). Case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1962;110:170–7. DOI: 10.1001/archinte.1962.03620200030007.

13. Nicholls J., Chan L.C., Koo Y.M., et al. Subdural haematoma and factor XII deficiency in a Chinese infant. *Injury.* 1993;24(3):202–3. DOI: 10.1016/0020-1383(93)90300-u.

14. Kovalainen S, Myllylä VV, Tolonen U, Hokkanen E. Recurrent subarachnoid haemorrhages in patient with Hageman factor deficiency. *Lancet.* 1979;12;1(8124):1035–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92792-2.

15. Moiz B., Sadiq M.W., Javed M.A., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time secondary to factor XII deficiency in two surgical patients. *Oxf Med Case Reports.* 2021(3):omaa146. DOI: 10.1093/omcr/omaa146.

16. Vera C., Milana S., Radmila B., et al. Deficit F XII (Factor XII deficiency). *Bilt Hematol Transfuz.* 1984;12(2):59–63.

17. Lessiani G., Falco A., Nicolucci E., et al. Deep venous thrombosis and previous myocardial infarction in mild factor XII deficiency: a risk factor for both venous and arterial thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27(3):348–51. DOI: 10.1007/s11239-008-0222-1.

18. Chaudhry L.A., El-Sadek W.Y.M., Chaudhry G.A., Al-Atawi F.E. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan Afr Med J.* 2019;21;33:39. DOI: 10.11604/pamj.

19. Halbmayer W.M., Mannhalter C., Feichtinger C., et al. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1992;68(3):285–90.

20. Girolami A., Ferrari S., Cosi E., et al. Thrombotic events in severe FXII deficiency in comparison with unaffected family members during a long observation period. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):481–5. DOI: 10.1007/s11239-019-01819-8.

21. Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;12;65(2):117–21.

22. Ozgu-Erdinc AS., Togrul C., Aktulay A., et al. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy.* 2014;2014:459192. DOI: 10.1155/2014/459192.

23. Girolami A., Zocca N., Girolami B., et al. Pregnancies and oral contraceptive therapy in severe (homozygous) FXII deficiency: a study in 12 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;18(3):209–12. DOI: 10.1007/s11239-005-0348-3.

24. Pauer H.U., Burfeind P., Köstering H., et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril.* 2003;80(3):590–4. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00788-x.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Щемелева Екатерина Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katya-parva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2204-5368>

Саломашкина Валентина Валерьевна, кандидат биологических наук, ведущий специалист лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: prodoljenie-banketa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5669-3948>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Селиванова Дарья Сергеевна, научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dahin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6043-6568>

Мишина Олеся Сергеевна, лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mishina.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Ястрыбинская Ольга Иосифовна, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: yastrybinskaya.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

Ekaterina Yu. Shchemeleva, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: katya-parva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2204-5368>

Valentina V. Salomashkina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: prodoljenie-banketa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5669-3948>

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Daria S. Selivanova, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dahin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6043-6568>

Olesya S. Mishina, Laboratory Geneticist, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mishina.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Olga I. Yastrybinskaya, Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: yastrybinskaya.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

Орел Елена Борисовна, руководитель группы патологии гемостаза централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Суренков Алексей Алексеевич, врач централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.07.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of the Express-Laboratory, the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

Elena B. Orel, Leader of the Hemostasis Pathology Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Aleksei A. Surenkov, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

*** Corresponding author**

Received 10 Jul 2025

Accepted 13 Nov 2025