

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ X - БОЛЕЗНЬ СТЮАРТА-ПРАУЭРА



Махмудова Азиза Джумановна<sup>1</sup>, Жураева Нодира Тухтапулатовна<sup>1</sup>, Мадашева Анажон Газхановна<sup>2</sup>  
1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр гематологии и  
министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент;

2 – Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ҚОН ИВИШ ТИЗИМИНИНГ ИРСИЙ X-ОМИЛ ТАҚЧИЛЛИГИ – СТЮАРТ-ПРАУЭР КАСАЛЛИГИ

Махмудова Азиза Джумановна<sup>1</sup>, Жураева Нодира Тухтапулатовна<sup>1</sup>, Мадашева Анажон Газхановна<sup>2</sup>  
1 - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика ихтисослаштирилган  
гематология илмий - амалий тиббиёт Маркази, Тошкент ш.;

2 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

### HEREDITARY DEFICIENCY OF BLOOD COAGULATION FACTOR X - STEWART-PROWER DISEASE

Makhmudova Aziza Djumanovna<sup>1</sup>, Juraeva Nodira Tukhtapulatovna<sup>1</sup>, Madasheva Anajon Gazkhanovna<sup>2</sup>

1 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology of the Ministry of Health  
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [nodiraxon2001@mail.ru](mailto:nodiraxon2001@mail.ru)

**Резюме.** Қон ивишини таъминловчи (Стюарт-Прауэр омил) X омил – гамма глобулин оқсили проэнзим (протеаза) бўлиб, ушбу омил фаоллашган (Xa) ҳолда протомбинни фаоллаштиради. X омил жигарда ишлаб чиқарилади. К витамин бу омилнинг синтези учун жуда зарур. Қоннинг бир қанча коагуляцион омиллари (III, VII, VIII, IX) таъсирида у фаоллашган (Xa) ҳолга ўтиб, V омил ва Ca<sup>2+</sup> ионлари билан биргаликда протомбинни фаоллаштирувчи комплексни ҳосил қилади. X омилнинг фаоллашуви TF-FVII (TF-FVIIa) фаоллашган VII омил ҳамда теназ комплекси иштирокида қон ивишининг бошланғич босқичида иштирок этади. Фаоллашган X омил (Xa) ва унинг кофактори, V омил протромбиназа комплексининг бир қисми ҳисобланади. Ушбу (Стюарт-Прауэр омил) омилнинг миқдорий ва сифатий етишмаслиги қон ивиш тизимининг бузилишига сабаб бўлади.

**Калим сўзлар:** X омил тақчиллиги, гипотромбинемия, гемартроз, коагулопатия, геморрагия, қон ивиш тизими.

**Abstract.** Blood coagulation factor X (Stewart Factor - Prower) - gamma globulin protein, proenzyme (protease). Factor Xa is a component of the prothrombin activator. This factor is produced in the liver. Vitamin K is required for its synthesis. Under the influence of several clotting factors (III, VII, VIII, IX), it passes into the active form, which has the designation Xa. It, in turn, together with the coagulation factor V and Ca<sup>2+</sup> ions, forms an enzyme complex that acts as an activator of prothrombin. FX activation occurs in the initiating phase of blood coagulation with the participation of the TF-FVIIa complex and in the amplification phase with the tenase complex. Activated FX (FXa) and its cofactor, coagulation factor V (FV), are part of the prothrombinase complex. Coagulation factor X (FX) deficiency is a disorder in the plasma link of hemostasis with an autosomal recessive type of inheritance, characterized by a decrease in FX activity due to quantitative or qualitative defects in the FX protein.

**Key words:** Rare blood clotting disorders, factor X deficiency, hypothrombinemia, hemarthrosis, coagulopathy, hemorrhage, blood coagulation.

**Актуальность.** Дефицит фактора свертывания X (FX) - нарушение плазменного звена гемостаза с аутомомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся снижением активно-

сти FX за счет количественных или качественных дефектов белка FX. Распространенность заболевания составляет 1 больной на 1 000 000 населения. Дефицит FX вызывается различными струк-

турными аномалиями в гене F10, кодирующем FX. Основным проявлением дефицита FX являются кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или в результате травмы. Геморрагический синдром чаще всего проявляется кровотечениями из слизистых оболочек, в том числе из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, гематомами мягких тканей различной локализации, гемартрозами и обильными менструальными кровотечениями. Кровоизлияние в ЦНС встречается у 20% больных с дефицитом FX. Тяжелые кровотечения чаще всего наблюдаются у пациентов с активностью FX  $\leq 10\%$ . Пациенты с FX  $> 10\%$ , как правило, имеют умеренное или легкое кровотечение слизистой оболочки, послеоперационное кровотечение или бессимптомное заболевание. Однако в ряде случаев тяжелые проявления геморрагического синдрома регистрируются у лиц с активностью FX 0-39%, что свидетельствует об отсутствии прямой зависимости между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания. Кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, гемартрозы отмечаются у больных с активностью FX  $\leq 2\%$ . У гетерозиготных носителей дефицита FX в большинстве случаев активность FX составляет около 50%, геморрагических проявлений заболевания нет. У новорожденных с дефицитом FX могут возникать кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12-68% и повышается к 6-месячному возрасту. Поэтому, верификация диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений и повторного обследования пациента после достижения 6 месячного возраста [8, 9, 20, 21, 28].

При выявлении у детей первого полугодия сниженной активности FX показано назначение препаратов витамина К.

Тяжесть дефицита фактора X:

1. Тяжелая форма: (FX  $< 10\%$ ) обычно связана с возникновением сильных спонтанных кровотечений, кровоизлияний.

2. Умеренный дефицит фактора X (FX 10–40%) обычно связан с легкими/умеренными эпизодами спонтанных и посттравматических кровотечений.

3. Легкая форма (FX  $> 40\%$ ) Факторы в большинстве случаев протекают бессимптомно.

**Материалы и методы исследования.** Диагноз ставится на основании данных анамнеза: признаки повышенной кровоточивости у других

членов семьи (как мужского, так и женского пола); клинические признаки заболевания и лабораторные данные.

Коагулологическое исследование проводят поэтапно: Первый этап. Коагуляционный скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТТ, концентрации фибриногена (по Клаусу), стандартизированным методом времени кровотечения и инструментальную оценку функции тромбоцитов. На основании этих тестов можно определить тип нарушения свертываемости крови. Дефицит FX характеризуется увеличением АЧТВ и ПВ при сохранении остальных вышеперечисленных показателей в пределах нормы.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FX при выявлении пролонгированного АЧТВ и ПВ. Использовали одностадийный количественный метод определения активности FX с помощью специальных диагностических наборов, в состав которых входят образцы плазмы, лишенные FX. Для дифференциальной диагностики с дефицитом FVII возможно проведение коагуляционных проб с ядами гадюки Рассела и гадюки. При наличии изолированной гипопротромбинемии применение этих возбудителей не приводит к увеличению АЧТВ.

Третий этап. Для того чтобы отличить качественный дефект FX от количественного, можно провести иммуноферментный анализ антигена FX.

Приобретенный дефицит FX может встречаться в 9-14% случаев при системном амилоидозе, после тяжелых инфекций, у онкологических больных.

Пациентка И. впервые обратилась в РСНПМЦ по гематологии в 2019 году в возрасте 19 лет с жалобами на нарушение менструального цикла, стойкие кровянистые выделения из половых путей, носовые кровотечения, синяки в теле. Наследственный дефицит фактора X был впервые диагностирован в 2010 году в возрасте 9 лет в нашем центре.

Анамнез по кровоточивости у больной был осложнен. После рождения наблюдалось длительное заживление пупочной ранки. При прорезывании зубов отмечалась кровоточивость. Семейный анамнез по кровоточивости не отягощен; родственник брак родителей отрицает. Гинекологический анамнез. Менструации - с 13 лет, обильные, цикл - нерегулярный. Многократно пребывала в гинекологических стационарах. В 14 лет ей была назначена заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами, которую она продолжает по настоящее время.

**Таблица 1.** Показатели коагуляционного звена гемостаза до и после лечение

Показатели коагулограммы	до лечение	после лечение
АПТВ	78,5сек.	39,6сек.
ПТИ, %	10,3%	70, 8%
ПВ	101 сек.	20 сек.
МНО	5,06	1,8
ТВ, с	17 сек	15сек
Фибриноген, мг/дл	6,48 мг/дл	4,03 мг/дл
Фибринолитическая активность, мин	180,5мин.	160,8мин.
Толерантность к гепарину	22,5мин.	10,4мин.
Ф. II, %	109%	123%
Ф. V, %	84%	100%
Ф. VII, %	110%	128%
Ф. VIII, %	103,3%	156%
Ф. IX, %	84,9	98%
Ф. X, %	9%	74%
Ф. XI, %	96.6%	101.0%
Ф. XII, %	114%	124.0%
Ф. XIII, %	65.7%,	101.0%
Ф. VWF, %	120%	150%

Другие лабораторные данные до лечения: Агрегация тромбоцитов с ристомидином 65%, агрегация тромбоцитов с коллагеном 63%, агрегация тромбоцитов с АДФ 71%. ингибитор FX не был идентифицирован. В общем анализе крови: концентрация гемоглобина 81 г/л, эритроцитов  $3,2 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитов  $217 \times 10^9/л$ , лейкоцитов  $7,9 \times 10^9/л$ . Биохимические показатели были в пределах нормы.

Другие лабораторные данные после лечения: агрегация тромбоцитов с ристомидином 85%, агрегация тромбоцитов с коллагеном 78%, агрегация тромбоцитов с АДФ 99%. В общем анализе крови у больного гемоглобин повысился на 100 г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $202 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $7 \times 10^9/л$ ;

с учетом анамнестических, клинико-лабораторных данных у больного диагностирован наследственный дефицит фактора X, осложнение: постгеморрагическая анемия средней степени тяжести. Продолжены переливания СЗП в дозе 800 мл/сут (15 мл/кг массы тела), после стабилизации состояния больного суточная доза СЗП снижена, через 9 дней выписан из РНПЦ гематологии.

**Вывод.** Лечение сводится к остановке возникшего кровотечения путем переливания сред, содержащих фактор X (плазма, сыворотка, плазма или концентраты рекомбинантного протромбинового комплекса (КПК) и др.), до повышения уровня фактора X до 5-15% норма. Основное лечение больных с дефицитом FX основано на специфической заместительной терапии концентратами протромбинового комплекса. Концентраты протромбинового комплекса содержат примерно равные количества факторов свертывания крови IX и FX с эквивалентной активностью. При введении 1

МЕ/кг массы тела больного FX-активность увеличивается в среднем на 2% (восстановление FX-активности - восстановление пробы = 2). Период полувыведения FX составляет 30 часов. Переливания, учитывая короткий период полувыведения дефицитного фактора, следует проводить каждые 4–8 часов, пока кровотечение не остановится. Клинический эффект от трансфузии обычно сохраняется в течение трех недель, хотя лабораторно дефицит фактора вновь выявляется через несколько часов.

Таким образом, стандартная терапевтическая доза концентратов протромбинового комплекса 20-30 МЕ/кг массы тела больного повышает активность FX в плазме до 40-60%. При тяжелых кровотечениях или обширных оперативных вмешательствах у больных с дефицитом FX назначают концентраты протромбинового комплекса в начальной нагрузочной дозе 20-40 МЕ/кг массы тела больного с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10-20 МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 48 часов до достижения и поддержания активности FX > 20%. С целью предупреждения развития геморрагического синдрома при наличии в личном или семейном анамнезе тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности FX < 1% рекомендуется проводить профилактическое лечение с введением протромбина комплекс концентратов в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела больного с интервалом 5-7 дней до достижения активности FX  $\geq 10\%$ .

При отсутствии концентратов протромбинового комплекса можно использовать свежезамороженную плазму (СЗП) в дозе 15-25 мл/кг массы тела больного, что повышает активность

FХ плазмы до 30-40%. Для купирования легкого кровотечения или в случае малого хирургического вмешательства возможно назначение транексамовой кислоты в дозе 15-20 мг/кг массы тела больного или по 1 г × 4 раза в сутки.

#### Литература:

1. Дусмухамедов М.З., Ризаев Ж.А., Дусмухамедов Д.М., Абдукаюмов А.А., & Хакимова З.К. (2019). Клинико-диагностическая значимость передней активной риноманометрии у детей с врожденной расщелиной губы и неба. Вісник проблем біології і медицини, (4 (1)), 193-198.
2. Зозуля Н.И., Свирин П.В. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of rare coagulopathies: hereditary deficiency of blood clotting factors II, VII, X.
3. Andrew D. Mamford, Writing Group Chair and BCSH Task Force Member Sam Ackroyd, Raza Alikhan, Louise Bowles, Pratima Chowdary, John Grainger, Jason Mainwaring, Mary Mathias and Niamh O'Connell on behalf of the BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. British Journal of Haematology 2014; 5: 1- 23.
4. Bowles, L., Baker, K., Khair, K., Mathias, M. & Liesner, R. Prophylaxis with prothrombin complex concentrate in four children with severe congenital factor X deficiency. Haemophilia, 2009; 15: 401-403.
5. Juraeva N. T., Frequency of occurrence and laboratory features of rare coagulopathies. Journal of Prevention, Diagnosis and Management of Human Diseases, ISSN:2799-1202: Vol:02, №01, Dec 2021-Jan 2022;1-5

6. Rizaev J. A., Shodmonov A. A., Olimjonov K. J. Periimplantitis-early complications in dental implantations // Биомедицина ва амалиёт журналі. – С. 28.
7. Rizaev J.A., Kuliev O.A. Risk factors of anemia in children and prognosing of it // Периодический журнал научных трудов 2018. – 2018. – Т. 5. – С. 62.
8. Rizaev J.A., Maeda H., Khramova N.V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // Annals of Cancer Research and Therapy. – 2019. – Т. 27. – №. 1. – С. 22-23.

#### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ X - БОЛЕЗНЬ СТЮАРТА-ПРАУЭРА

Махмудова А.Дж., Жураева Н.Т., Мадашева А.Г.

**Резюме.** Фактор свертывания крови X (фактор Стюарта-Прауэра) - белок гамма-глобулин, профермент (протеаза). Фактор Ха является компонентом активатора протромбина. Этот фактор вырабатывается в печени. Для его синтеза необходим витамин К. Под влиянием нескольких факторов свертывания крови (III, VII, VIII, IX) переходит в активную форму, имеющую обозначение Ха. Он, в свою очередь, вместе с фактором свертывания крови V и ионами Ca<sup>2+</sup> образует ферментный комплекс, действующий как активатор протромбина. Активация FX происходит в фазе инициации свертывания крови с участием комплекса TF-FVIIa и в фазе амплификации с теназным комплексом. Активированный FX (FXa) и его кофактор, фактор свертывания V (FV), входят в состав протромбиназного комплекса.

**Ключевые слова:** дефицит фактора X, гипотромбинемия, гемартроз, коагулопатия, геморрагия, свертывание крови.