

Современные подходы к оценке состояния гемостаза в клинике



*Гильманов
Александр Жанович*

*Кафедра лабораторной диагностики
Института дополнительного
профессионального образования*

*Башкирский государственный
медицинский университет, г. Уфа*

Как работает гемостаз (упрощенно)

**Контакт тромбоцитов
с чем-то «неправильным»
или чужеродным**

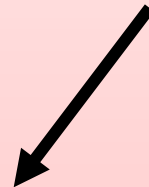
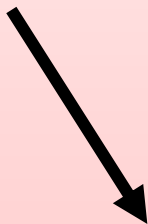
**Повреждение сосуда / тканей
«контактная поверхность»,
появление тканевого фактора**

*Активация
тромбоцитов*

*Последовательная
активация плазменных
факторов*

Сгусток крови / тромб

фибринолиз



Цели исследования гемостаза

- При наличии клинических признаков - **диагностика, определение причин нарушений гемостаза**
- **Контроль лечения препаратами, влияющими на гемостаз** (антикоагулянты прямого и непрямого действия, тромболитические и антитромбоцитарные препараты, ингибиторы протеаз...)
- Перед инвазивной процедурой (операция и др.) – **оценка риска кровотечения или тромбоза**

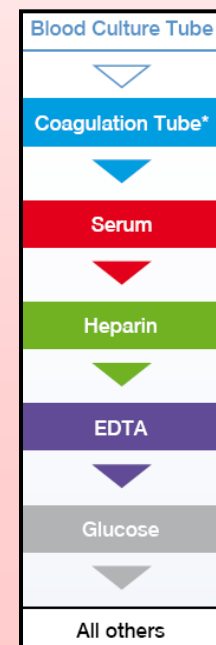
Очень важен клинический этап - определение склонности к геморрагиям или тромбозам.

Преаналитические правила при исследовании гемостаза



- До сдачи крови **избегать стрессов, физических нагрузок** ($\downarrow$ АЧТВ, $\uparrow$ FVIII, $\uparrow$ vWF, ф-лиз), смены режима дня, изменений в питании, приема **алкоголя**.
- **Учесть действие принимаемых лекарств** (гепарина, АНД, ПИТ, НСПВ, эстрогенов, СЗП, отдельных факторов, ингибиторов протеаз...);
- **После в/в инфузии** выждать не менее 1 часа (если возможно), иначе – сделать пометку о возможной гемодилюции.

-
-
- Взятие крови - **только из вены, натошак**;
 - Минимальный венозный стаз (**жгут < 1 мин !** иначе $\uparrow$ ф.VIII, vWF, t-PA, фибринолиз);
 - **Отметка о времени взятия** крови (указать на направлении).
 - Пробирка на гемостаз – 2-я (м.б. и 1-я – не влияет на АЧТВ / ПВ).





Взятие крови «на гемостаз»

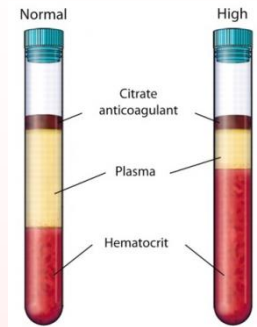


- **Аккуратная венепункция** с минимальной травматизацией стенок сосуда. Достаточный **практический опыт** у сотрудника, проводящего венепункцию.
- **Предотвращение стресса и сильной боли** у пациента (выброс адреналина => сдвиги гемодинамики, ускорение агрегации ТЦ) .
- **Стараться не брать кровь из внутривенного катетера, особенно гепаринизированного!** Либо промыть катетер (ввести 5 мл физраствора), **первые 3-5 мл крови** (5-6 «мертвых объемов» катетера) **набрать в вакуумную пробирку без добавок и отбросить**. Далее набрать кровь в требуемые пробирки, по окончании «поставить гепариновый замок».
- **При взятии крови системой-бабочкой** («мертвый объем» = 0,2-0,3 мл) отбросить первые 1-2 мл крови, затем набрать ее в пробирки.
- **Минимальный контакт** крови с металлом / стеклом и поврежденными тканями (**острая силиконизированная игла, пластиковые пробирки**)

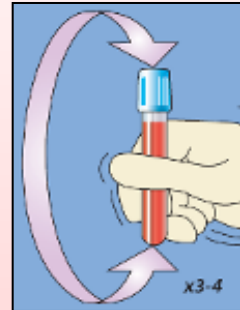
Вакуумные пробирки для коагулологии



Содержат раствор цитрата Na
3,2% или 3,8% (0,109 M / 0,129 M)



- ❖ Правильное соотношение объемов крови и цитрата = 9:1
Гематокрит – от 30 до 55 %, иначе нужна коррекция (???)
- ❖ 3-4 аккуратных переворачивания для перемешивания крови с цитратом (энергичное перемешивание => активация ТЦ).
- ❖ Хранение – при комнатной температуре
(нарушение температурного режима => гемолиз + активация ТЦ)
- ❖ Взятую **кровь** в закрытой пробирке как можно быстрее доставить в лабораторию (< 45 мин – 3 час; для ПВ / МНО – до 24 час).
(в открытой пробирке медленно $\uparrow$ pH => $\uparrow$ АЧТВ, изменяется активность ТЦ)



CLSI: для взятия крови **допустимо использовать пластиковый шприц** (полипропилен / полистирол), но кровь должна быть перемешана с **цитратом не позднее 1 мин после взятия!** Нельзя переносить кровь в цитратную пробирку через исходную иглу под давлением!

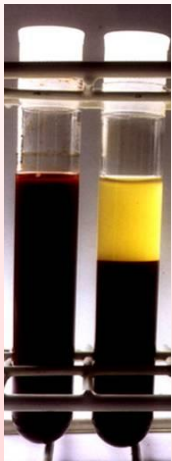
Влияние инфузий и трансфузий на результаты анализов

Препараты	Аналиты	Изменения	Комментарии
Декстраны	ВСК, АЧТВ, ТВ	↑	Гемодилюция, блокада ТЦ и факторов
	Агрегация ТЦ	↓	
	Мочевина	↓	Гемодилюция
	Общий белок (биур.метод)	Ложное ↑	Хлопья, муть
	Группа крови	Псевдоагглютинация	
Электролиты	Na, K, Mg, Ca, ..., АЧТВ / ПВ	↑	Гемодилюция, введенные в-ва
Растворы глюкозы	Глюкоза, АЧТВ, ПВ / МНО		
	Фосфат, калий	↓	Выброс инсулина
	Амилаза, билирубин	↓ до 15%	Особ. у новорожд.
Плазма, ЭР-масса	рН крови ↓ (метаб.ацидоз), калий ↑, ЛДГ ↑, своб.Нв ↑ (гемолиз)		
	Тесты свертывания крови	↑↓	Связывание Са, внесение факторов
Гепарин	Тесты свертывания крови	↑	Замедление свертывания



Получение плазмы

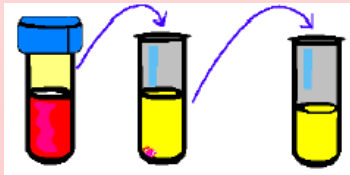
ЦЕНТРИФУГИРОВАНИЕ - **не позднее 1 час - 3 час - 24 час**
после взятия крови, при комнатной t^0 .



- ❑ **Богатая ТЦ плазма (PRP) - 150 g / 5-7 мин.**
для оценки функции тромбоцитов (не охлаждать !)
- ❑ **Бедная ТЦ плазма (PPP) – 1500-2000 g / 10-15 мин.**
для оценки плазменного гемостаза; остаточные ТЦ – не более $10 \times 10^9/\text{л}$ (проверять центрифугу каждые 6 мес).
При несоответствии – $\uparrow$ ТЦ, м.б. нейтрализация гепарина ($\downarrow$ анти-Ха)

Тромбоциты до $200 \times 10^9/\text{мкл}$ на результаты АЧТВ, ПВ, ТВ не влияют...

- ❑ **Плазма для исследования ВА** – двукратное ЦФ.



Отделение плазмы от осадка – как можно быстрее после ЦФ,
перенос во вторичные пластиковые пробирки.

Хранение и транспортировка плазмы

- ❑ **ВОЗ – до 2 час, CLSI – до 4 час** (АЧТВ и др.), **до 24-48 час** (ПВ / МНО, фибриноген) при комнатной t°. При +4°C ↓ FVIII, ↓ vWF.
 - ❑ **При гепаринотерапии – не более 1 ч** (CTAD – до 4 ч)
-
- ❑ **Транспортировка** вторичных пробирок с плазмой – **не более 2-3 час** (с учетом времени на взятие и обработку крови) в термоконтейнерах без хладоагента! Если транспорт + исследование не укладываются в 4 час (для ПВ / МНО - в 24 час), плазму надо заморозить.
 - ❑ **Замораживание** – только бесТЦ плазма, при (-20) – (-70)°C.
 - ❑ **Хранение в замороженном виде** – до 2 нед при -20°C, до 6 мес при -70 °C. Не допускать размораживания !!!
 - ❑ **Перед исследованием – быстро разморозить** при 37°C, тщательно перемешать (!!!) и немедленно исследовать (**в течение 1 час** после размораживания).

Стабильность анализов при исследовании гемостаза



- **АЧТВ, отдельные факторы** – до 2-4 час при комнатной t° (при гепаринотерапии – до 1 час, CTAD – до 4 час)
- **Тромбоциты** (агрегация) – до 2-4 час при комнатной t° !
- **D-димер** в плазме с цитратом / гепарином – до 8 час при комн. t° .
- **ПВ / МНО** (плазма, цельная кровь) – до 24 час только при комн. t° .
- **фибриноген, антитромбин III, протеин С** в цитратной плазме, **фактор Виллебранда** в ЭДТА-плазме, **гомоцистеин** в ЭДТА-фторидной плазме, **антикардиолипиновые антитела** в сыворотке - не менее 8 – 24 час при комнатной t° .

Охлаждение (+2-8 °C) => потеря активности vWF, FVIII, FXIII, ↓ фибриногена, активация FVII (>150%), активация и разрушение части ТЦ.

Перегрев (> +30 °C) => разрушение FV, FVIII, PrS.

Критерии для отказа в принятии образца крови на исследование гемостаза (ISO 15189, ГОСТ 53079.4)

- Кровь в несоответствующей пробирке (другой антикоагулянт);
- Сгустки в пробах крови с цитратом;
- Недозаполненная или переполненная пробирка (кровь : цитрат $\neq$ 9:1)
- Охлажденная проба крови (для исследования ТЦ, ПВ/МНО, vWF, ф.VIII)
- **Отсутствие этикетки** на пробирке / контейнере; **ошибки** в маркировке пробирки (инициалы, дата, время); **отсутствие** перечня исследований
- Выраженный гемолиз в плазме;
- Задержка с доставкой биоматериала (истекло время стабильности анализа в образце);
- Материал взят в вакуумные пробирки с **истекшим сроком** годности.

Specimen Rejection (CLSI H21-A5):

- *Clotted specimens*
- *Specimens with the wrong anticoagulant (EDTA, Heparin)*
- *Under-filled or over-filled tubes*
- *Mislabeled or unlabeled specimen / sample*

Что может наблюдаться у пациента?

1. **Наклонность к кровотечениям** (в том числе у родственников)
2. **Наклонность к тромбозам** (инфаркты, инсульты, ТЭЛА, венозные / артериальные тромбозы и др., в т.ч. у родственников)
3. **Тромбогеморрагические проявления (ДВС)**
4. **Выраженных нарушений гемостаза нет**, но предполагается инвазивное вмешательство, в т.ч. хирургическая операция
5. **Лечение препаратами, влияющими на гемостаз** (гепарин, варфарин, прадакса, эликвис, ксарелто...)

①

Лабораторные тесты при кровоточивости

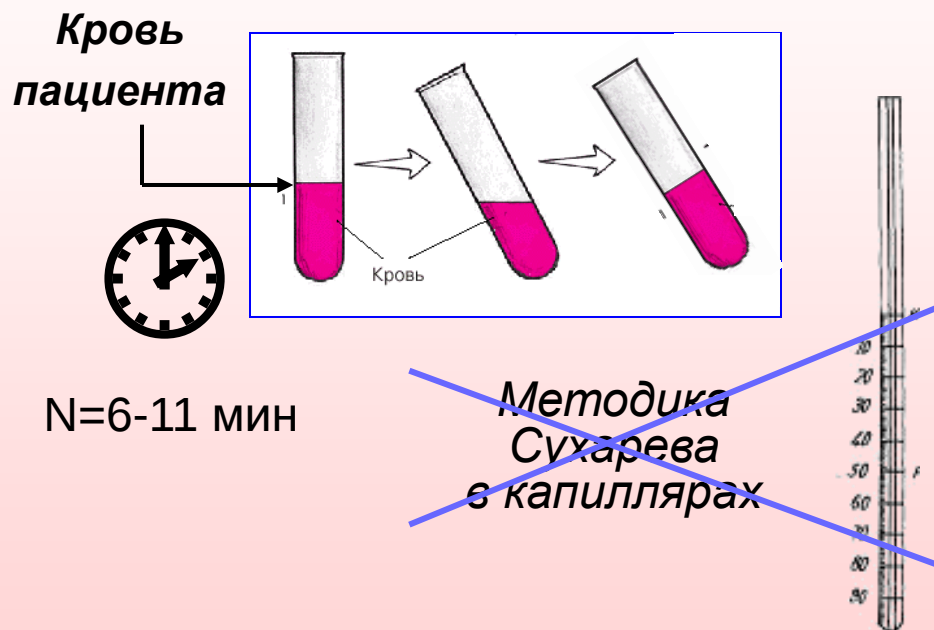
При склонности к кровоточивости можно:

1. Провести глобальный тест гемостаза - экспресс-исследование на цельной крови (ВСК / ВАС, тромбоэластометрия / -графия...)
2. Оценить тромбоцитарный гемостаз
(время кровотечения, количество ТЦ, агрегация ТЦ)
3. Оценить коагуляционный гемостаз
(АЧТВ, ПВ / ПО / МНО, фибриноген / ТВ, отдельные факторы, антикоагулянты, фибринолиз, тромбодинамика...)



Глобальные тесты гемостаза

Время свертывания цельной крови (ВСК) - тест Ли-Уайта (1909 г.)
- **в стеклянной пробирке** при комнатной t°



Основное применение теста –
экспресс-диагностика
грубых нарушений гемостаза
вне КДЛ.

Недостатки теста ВСК :

Стандартизация (-), контроль (-), разброс результатов (+)

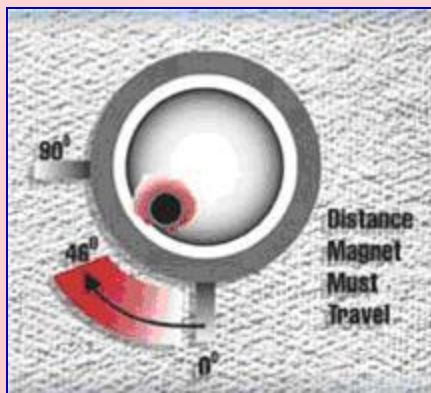
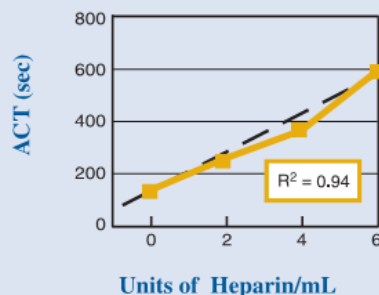
Экспресс-коагулометры для определения АСТ

- времени активированного свертывания крови
(оценка степени гепаринизации при операциях с АИК)

Hemochron (ITC)



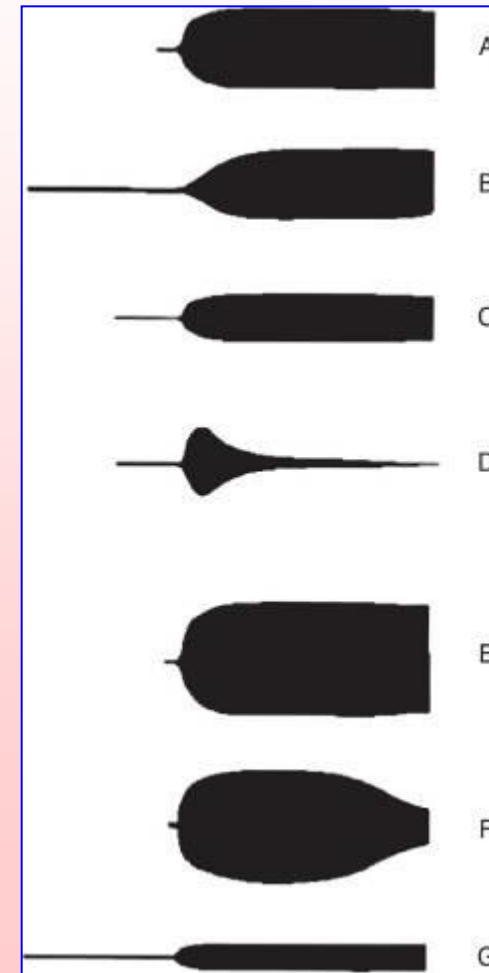
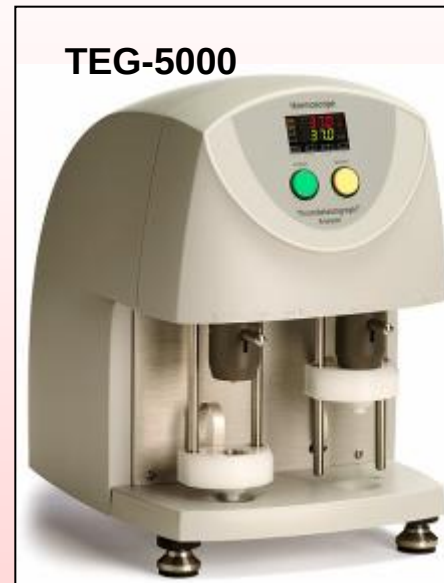
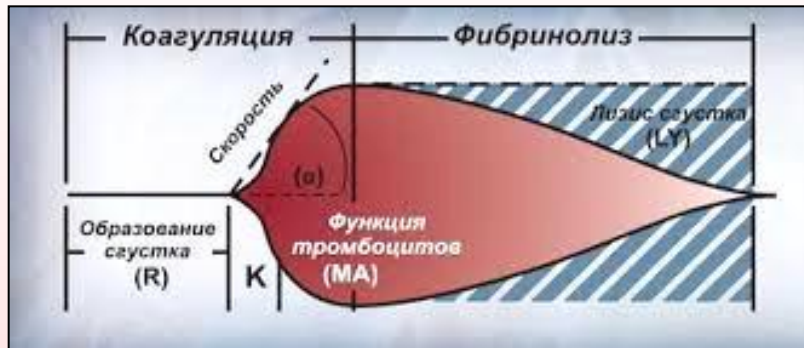
Heparin Linearity - MAX-ACT



Actalyke (Helena)

Тромбоэластография / ТЭГ, ТЭМ

*Измерение механических характеристик фибринового сгустка
цельной крови в процессе образования и лизиса*



**Время исследования –
15-20 мин**

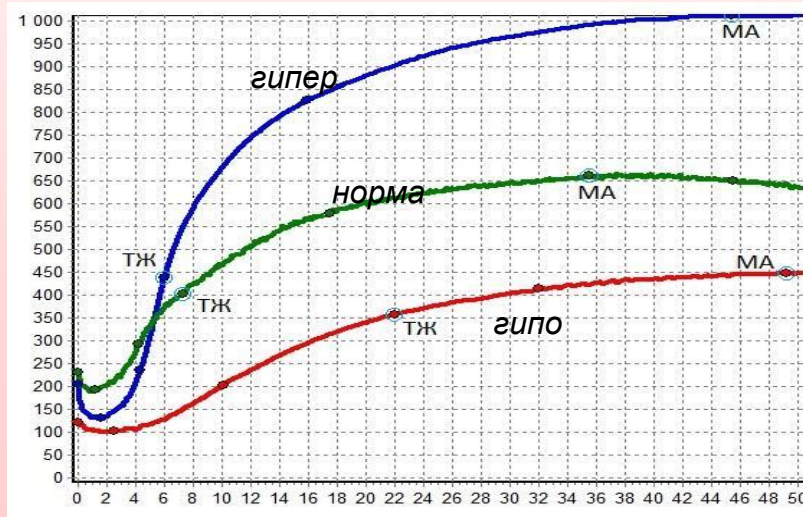
**Стандартизация (+/-)
Контрольные
материалы (-)**

Пьезокоагулография (НЧ-пьезоэлектрическая ТЭГ)

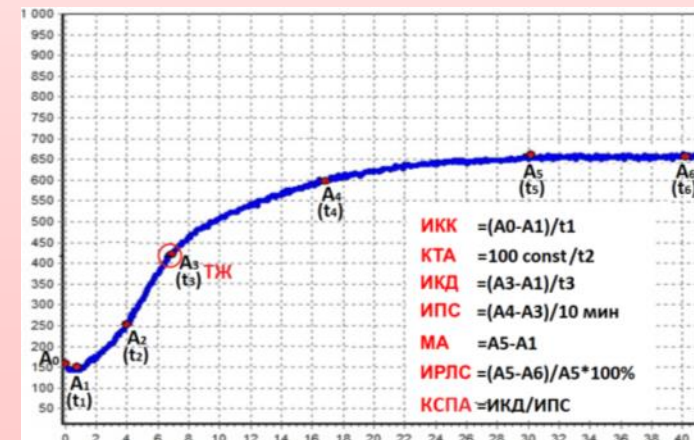
АРП-01М «Меднорд»



A0 – начальное агрегатное состояние крови
t1, ИКК – параметры контактной фазы коагуляции
КТА – тромбиновая активность
ВСК – время свертывания крови
ИКД – интенсивность коагуляционного драйва
ИПС – интенсивность полимеризации сгустка
T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка
ИРЛС – интенсивность ретракции / лизиса сгустка.



- оценка всех звеньев гемостаза, РОС-тест
- цельная кровь, не нужны реагенты

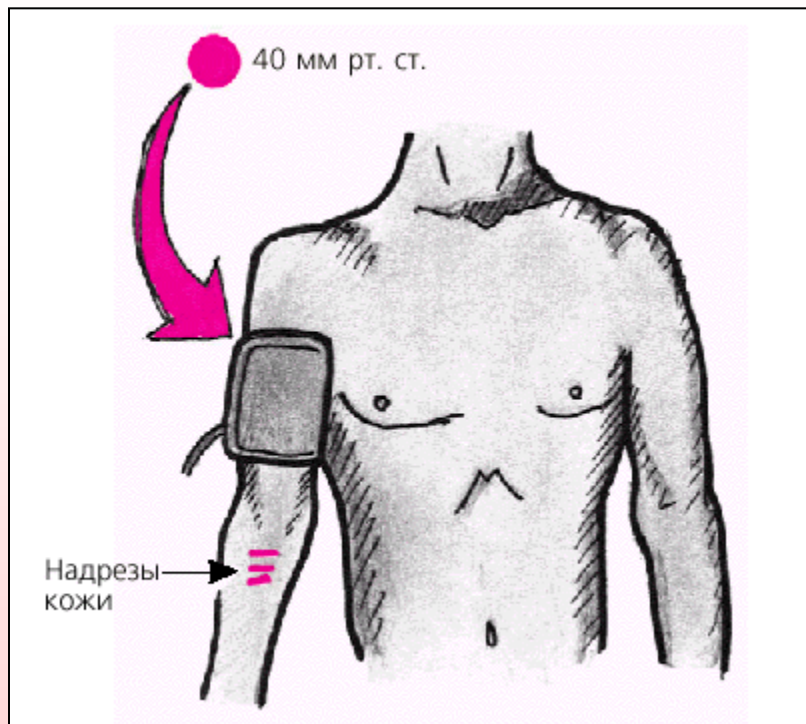


Тесты тромбоцитарного гемостаза

- ❖ **Длительность кровотечения** при стандартном проколе кожи по Duke, Ivy
-
- ❖ **Количество тромбоцитов** - в крови с ЭДТА:
 - ✓ адекватное перемешивание сразу после взятия,
 - ✓ кровь не охлаждать !!!
- ❖ **Активность тромбоцитов** – по спонтанной / индуцированной агрегации.
-

Время кровотечения по Айви (Ivy)

Рефер. интервал - 2-9 мин, у детей 3-12 мин. Учет времени – до 15 мин.



**Simplate II,
Triplett Bleeding
Time Device,
скальпель,
скарификатор...**



Учитывать:
*t° воздуха, t° тела,
прием аспирина,
НСПВ, др. лек-в,
д-е алкоголя...*

Удлинение времени кровотечения - при ТЦ-пении, ТЦ-патии (нарушении агрегации ТЦ), болезни Виллебранда, васкулитах и др.

Укорочение времени кровотечения – **клинически незначимо**.

Чувствительность метода невысока: время кровотечения может быть нормальным при ТЦ-пении (иногда до $50 \times 10^9/\text{л}$).

Подсчет тромбоцитов на геманализаторе

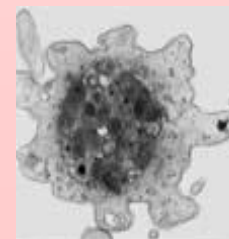
Тромбоцитопения - наиболее частая причина кровотечений.

Умеренная ТЦ-пения

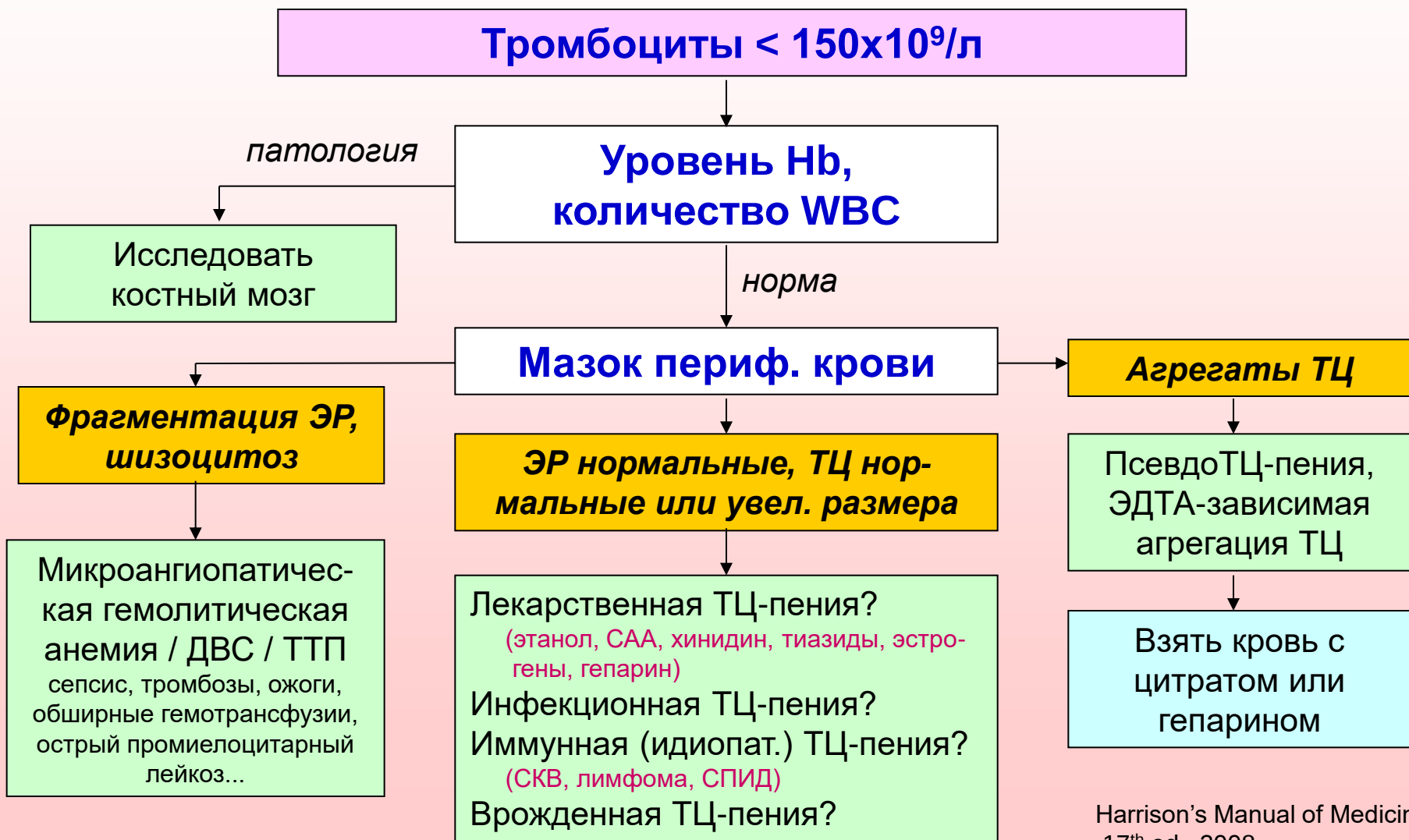
- ❖ ТЦ $(50-100) \times 10^9/\text{л}$ $\Rightarrow$ возможно удлинение времени кровотечения и излишняя кровопотеря при хирургических вмешательствах

Тяжелая ТЦ-пения

- ❖ ТЦ $< 50 \times 10^9/\text{л}$ $\Rightarrow$ риск самопроизвольных геморрагий
- ❖ ТЦ $< 20 \times 10^9/\text{л}$ $\Rightarrow$ высокий риск самопроизвольных кровотечений,
- ❖ ТЦ $< 10 \times 10^9/\text{л}$ $\Rightarrow$ серьезные геморрагии (вплоть до фатальных).
- ❖ В костном мозге - $\uparrow$ МКЦ (при разрушении ТЦ) или $\downarrow$ МКЦ (при нарушениях продукции ТЦ).

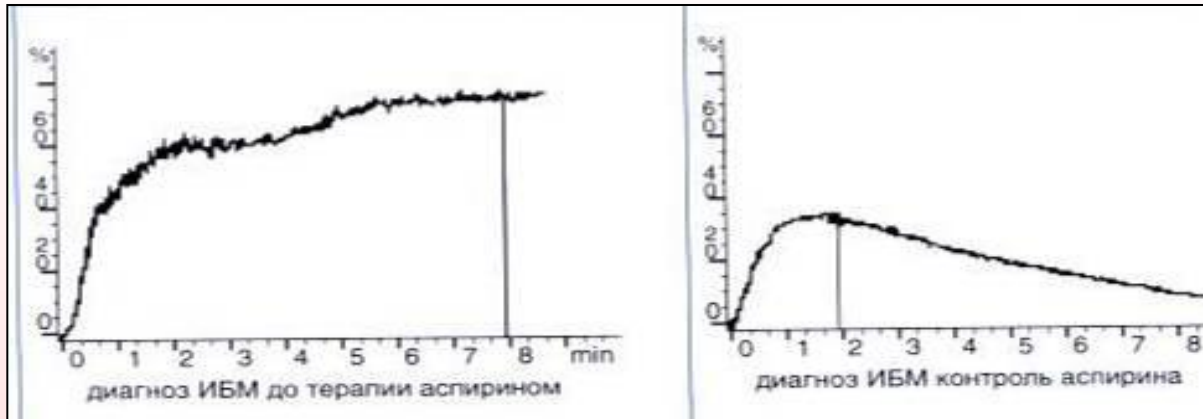


Алгоритм лабораторного исследования при тромбоцитопении



Агрегация тромбоцитов

Учесть прием пациентом аспирина и НСПВ в предыд. 9 дней !



Оптические, импедансные и люминесцентные агрегометры

- Несоответствие данных на разных приборах и разными методами.
- Очень большой вклад в результаты вносят особенности и ошибки преаналитического этапа.

BIOLA-230 LA



CHRONO-LOG



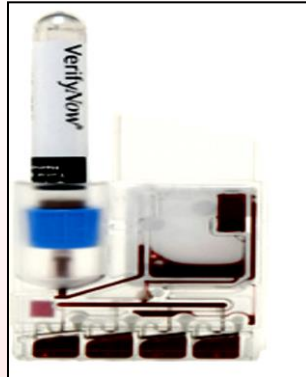
AT-02



Импедансные РОС-агрегометры (на цельной крови)

VerifyNow®

Aspirin Assay
P2Y12 Assay
IIb / IIIa Assay

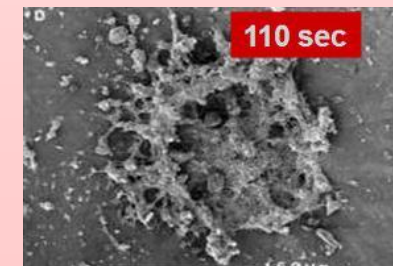
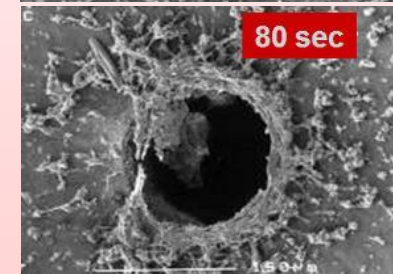
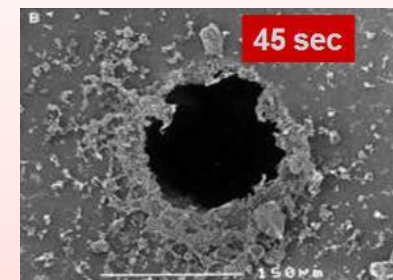
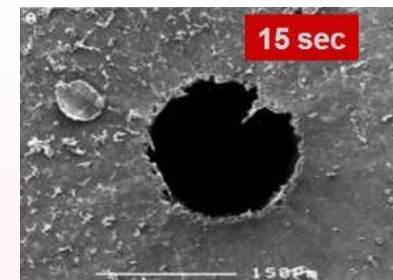
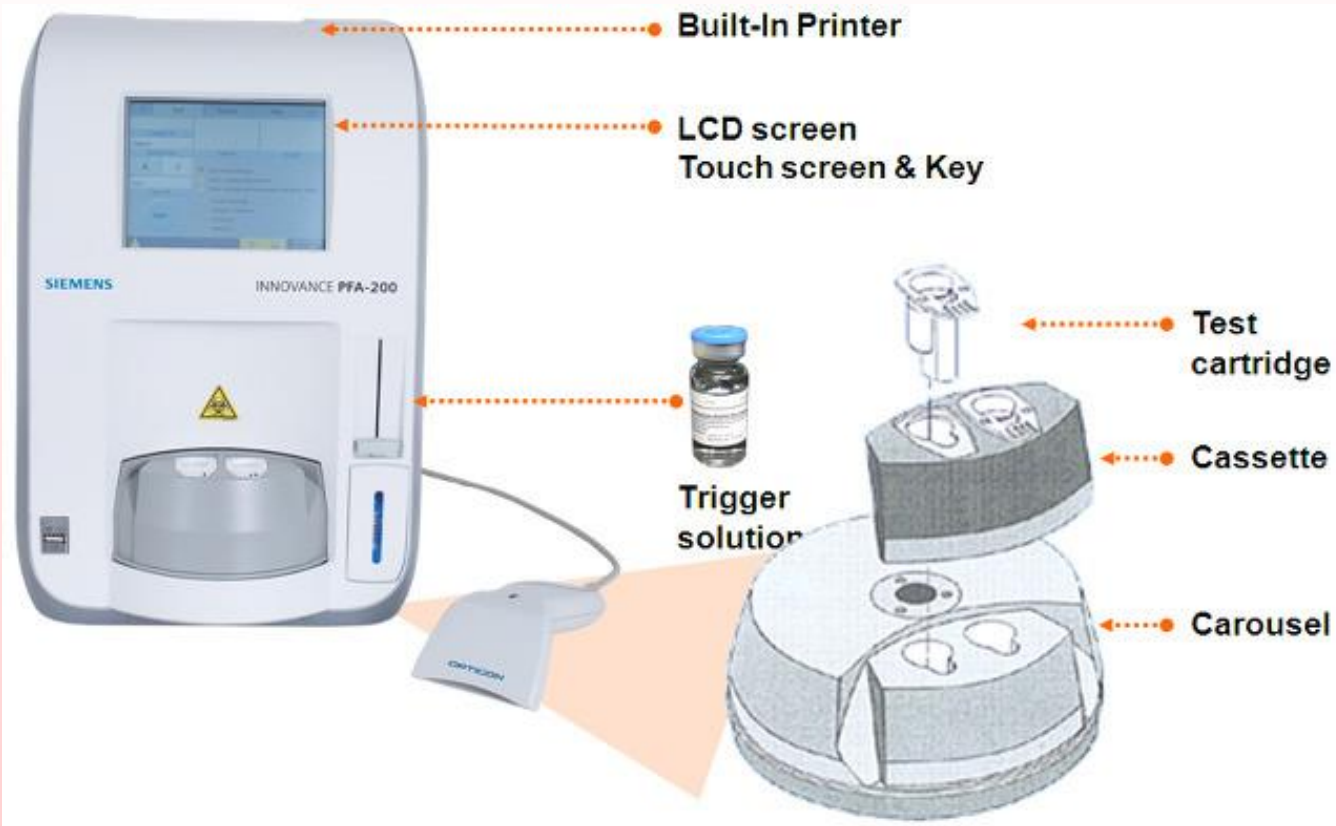


MULTIPLATE

- ❖ 300 мкл крови на тест
- ❖ оценка действия антиагрегантов



Platelet function analyzer PFA-200

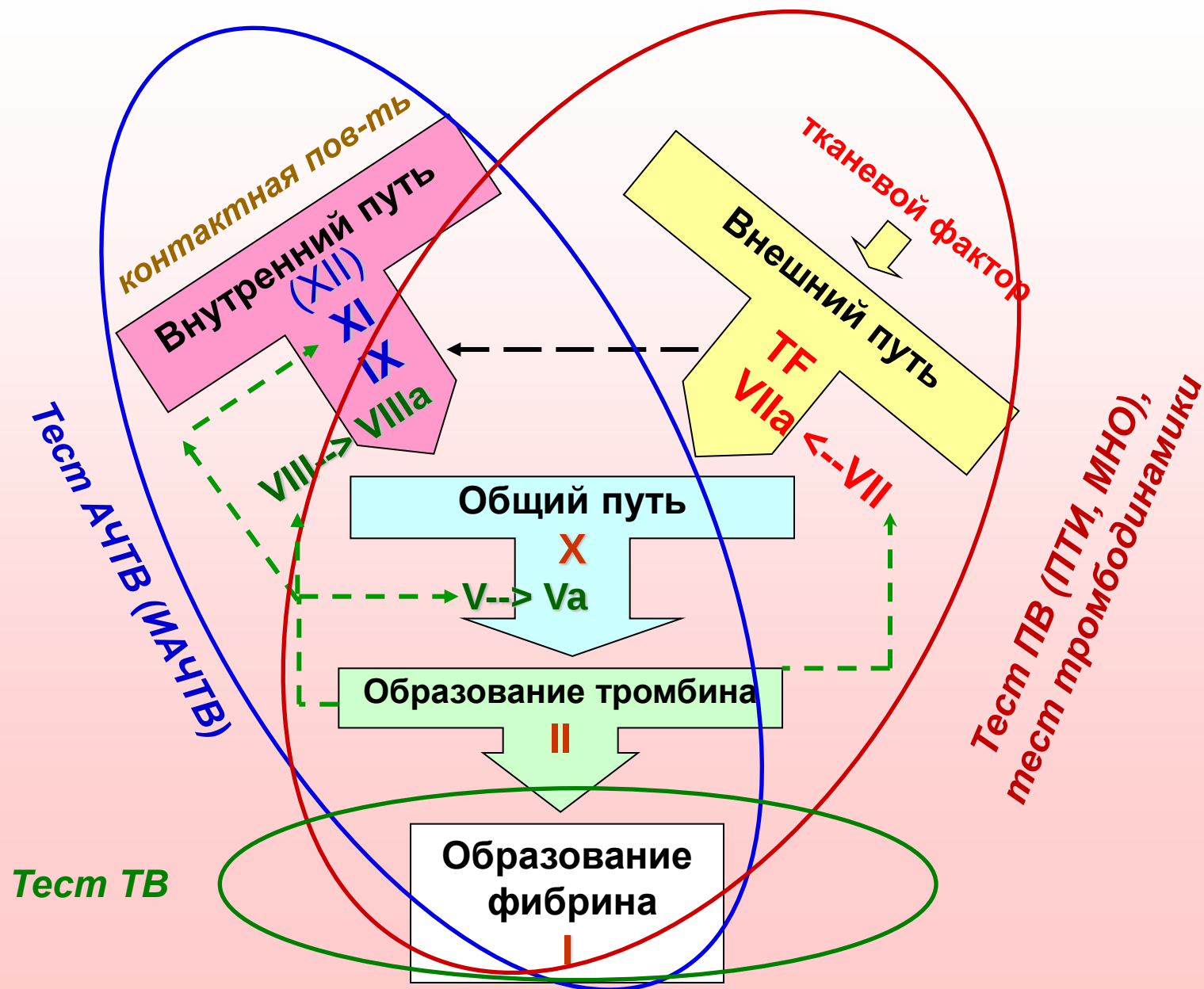


0,8 мл крови
Сильно влияют [ТЦ] и vWF...

Нарушения агрегации тромбоцитов

- ❖ Наследственные (**врожденные**) ТЦ-патии - редко,
 - ❖ Приобретенные нарушения агрегации тромбоцитов - довольно часто:
 - ❖ на фоне приема аспирина, НСПВ и анальгетиков;
 - ❖ при лечении адреноблокаторами, антагонистами кальция, ксантинами и др., иногда - после приема алкоголя;
 - ❖ на фоне некоторых заболеваний (почечная недостаточность, гемобластозы, интоксикации и др.)
-

Плазменный гемостаз



Тесты АЧТВ и ПВ (интерпретация)

Норма % по Квику и ПТИ - 85-115 %, иАЧТВ – 0,85-1,15,
МНО ~ 0,95–1,20 (зависит от пары прибор / реагент)

↑ - ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ:

- **недостаток крови в пробирке** / избыток цитрата ?
 - **дефицит факторов** (расходование, ↓ синтеза – болезни ПЧ, действие АНД)
 - **действие ингибиторов** свертывания (гепарин, ПДФ, антитела...)
-

Отдифференцировать дефицит факторов и действие ингибиторов позволяет
КОРРЕКЦИОННАЯ ПРОБА (с добавлением стандартной плазмы)

↓ - КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕВЕЛИКО:

- **травматичное взятие крови** – контактная активация? попадание ТФ?
- [избыток / активация факторов внутреннего пути / беременность, онкология...] => **нужно исследовать маркеры активации свертывания.**

Фибриноген

Норма 2-4 г/л.

- ↓ - **гиперпотребление** (ДВС, травмы, ожоги, состояние после кровотечения), шок, тяжелый токсикоз, лечение фибринолитиками); **тяжелая** патология ПЧ
- ↑ - **острофазовая реакция** (воспаление, инфекции, травмы, ожоги, послеоперационный период, ОИМ...)
Может наблюдаться при нормальной беременности.

АЧТВ и ПВ НЕ ЗАВИСЯТ от уровня фибриногена, если он $> 1-1,5$ г/л
«Гипокоагуляция» - при уровне фибриногена $< 1,0$ г/л.

Тромбиновое время (ТВ)

«Фибриноген + антитромбины». Норма 10-20 сек (зависит от прибора)

- ↑ - **гипофибриногемия** (дисфибриногемии), **действие гепарина**, ПДФ, парапротеинов, ПИТ...

Применение - для контроля терапии гепарином, фибринолитиками, ПИТ
- для дифференциации причин удлинения АЧТВ / ПВ

Автоматизация исследования гемостаза (коагулометры-автоматы)



Sysmex CS 2000 / 2100i



Sysmex CA-1500



ACL Top 700 CTS



STA compact

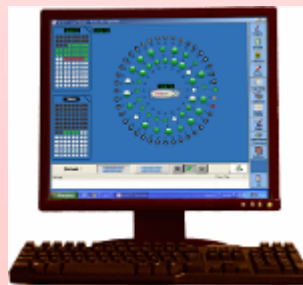
Коагулометры-автоматы



Thrombolyzer



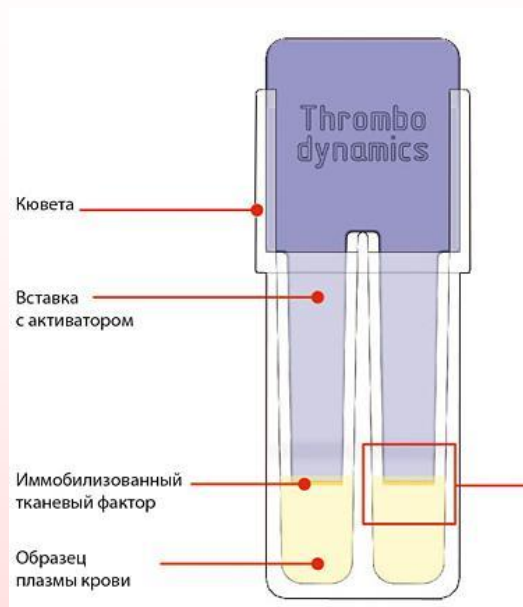
Maxmat PL Coag
(MaxMat, Франция)



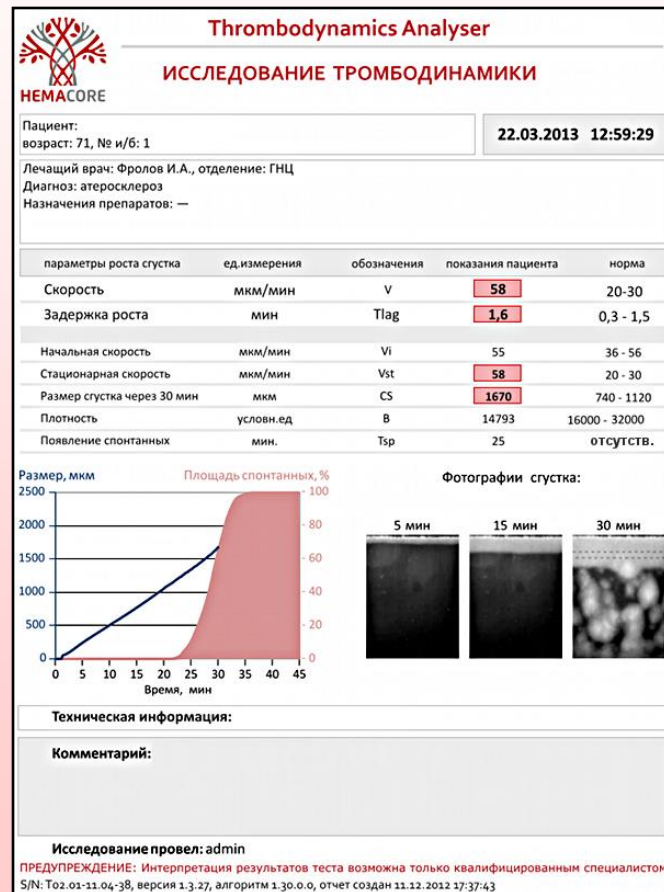
Коагулометры-полуавтоматы



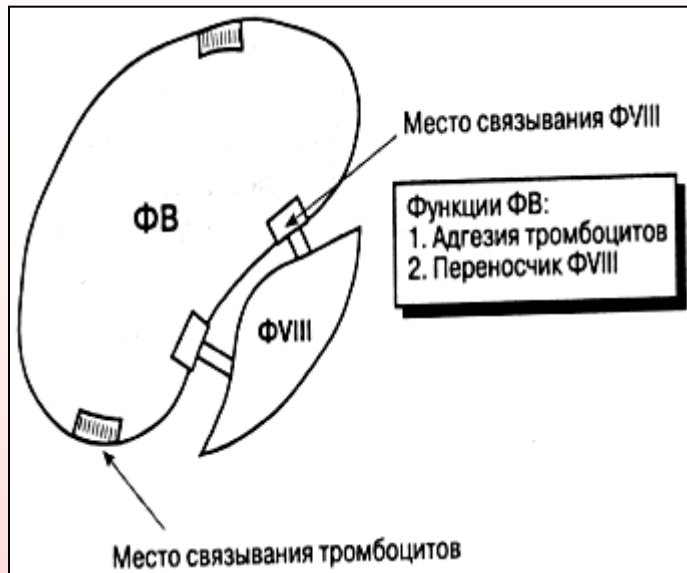
Тромбодинамика – ГЕМАКОР (плазменный гемостаз)



Регистратор Тромбодинамики Т-2



Лабораторные тесты при болезни Виллебранда



1. ристоцетин-кофакторная активность
(vWF:RCo – на агрегометре, реакция с ристомидином),
 2. антиген фактора vWF:Ag – метод ИФА,
 3. кол-во ТЦ, время кровотечения, АЧТВ, ПВ, активность ф.VIII...
-

ИТОГ: лабораторные тесты при кровоточивости

Скрининг:

1. **Подсчет тромбоцитов** —————→ *исследование ТЦ-пении*
 2. Время кровотечения
 2. **АЧТВ** (ИАЧТВ)
 3. **ПВ** (% по Квику, ПТИ, МНО)
 4. **Фибриноген, (ТВ)**
- 

Уточняющие тесты:

- ф.VIII и ф.IX (активность, ингибиторы) ←
- агрегация тромбоцитов с АДФ, арахидонатом, ристомидином ←
- фактор Виллебранда (кол-во, активность, мультимерность) ←

Дальнейшие тесты:

- дефицит ф. XIII ?
- гиперфибринолиз ? (t-PA, PAI-1, α_2 -AP)
- дисфибриногенемия ?

②

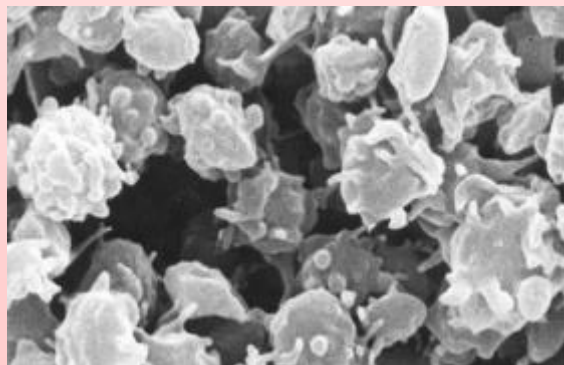
**Лабораторное тестирование при
склонности к тромбозам**

Тромбозы

**Гиперактивность
тромбоцитов +
повреждение стенки
сосуда + стаз**

**Артериальные
тромбозы**

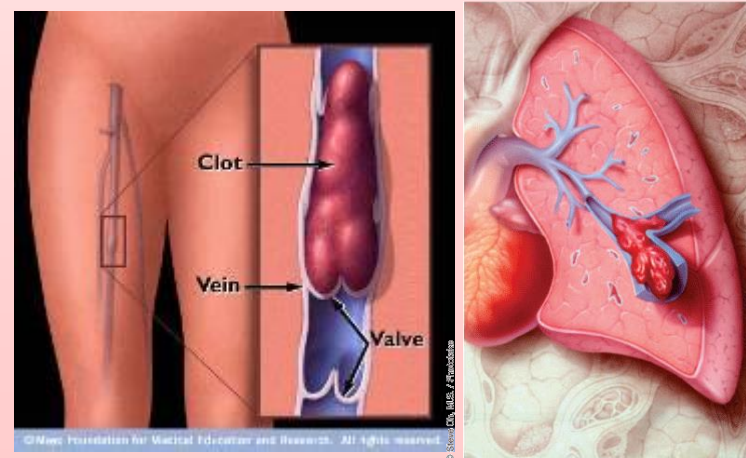
Атеротромбоз (ОИМ, ОНМК,
ишемия сосудов ног...)



**Гиперкоагуляция +
повреждение стенки
сосуда + стаз**

**Венозные
тромбозы**

Венозный тромбоэмболизм
(ТГВ, ТЭЛА)



Тромбофилии

= предтромботические состояния (повышенная склонность к тромбозам кровеносных сосудов и ишемии органов)

Первичные (врожденные)

Дефицит антикоагулянтов

(АТ III, ПрС, ПрS...)

Гиперактивность прокоагулянт-

тов (РАПС, лейденская и др. тромбогенные мутации)

Вторичные

(на фоне других заболеваний)

Операции, тяжелые травмы костей,
злокачественные опухоли, гестозы,
СКВ / АФС, нефротический синдром,
воспаление / сепсис ...

+ **обездвиживание**, ожирение, беременность и роды,
послеродовый период до 4 нед, прием оральных контрацептивов...

тромбофилия ≠ гиперкоагуляция

Наиболее частые генетические тромбофилии с увеличенным риском ТГВ / ТЭЛА

Вариант тромбофилии	У населения в целом, %	Относит. риск вен. тромбоза
Лейден-мутация гена фактора V (FVL) <i>G1691A</i>	3-15	× 8
Мутация гена протромбина <i>G20210A</i>	2-3	× 3
Мутация гена МТГФР * <i>C577T</i>	10-20	× 1,5
Дефицит АТ III	0,02	× 25-50
Дефицит протеина С	0,2	× 10
Дефицит протеина S	0,08	× 2-10
+ Мутация гена PAI-1	?	-
+ Мутация гена фибриногена	?	-

* метилентетрагидрофолатредуктаза

Что свидетельствует о склонности к тромбообразованию?

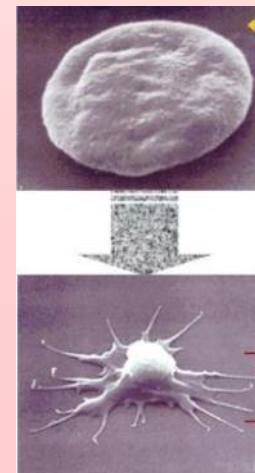
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ:

- повторные эпизоды ТГВ, ТЭЛА, ОИМ, ОНМК и др.
- венозный стаз (беременность, иммобилизация, варикоз вен...)
- васкулиты, рак, миелопролиферативные заболевания
- прием оральных контрацептивов, длительное введение гепарина...

*До 80% случаев ВТЭ протекают бессимптомно или малосимптомно:
85% случаев ТЭЛА = только одышка, лишь 20% случаев ТГВ = яркая клиника.*

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ:

- тромбоцитоз ($> 600 \times 10^9/\text{л}$)
- гиперфибриногенемия ($> 6-8 \text{ г/л}$)
- присутствие ВА / АКЛ
- дефицит АТ III, ПрС, ПрS;
- избыток ф.VIII, РАПС
- тромбогенные мутации G1691A, G20210A...



Лабораторные маркеры активации гемостаза

Ранние маркеры тромбинообразования

- Фрагменты протромбина 1+2
- Комплекс тромбин-антитромбин

Непосредственно в момент образования сгустка

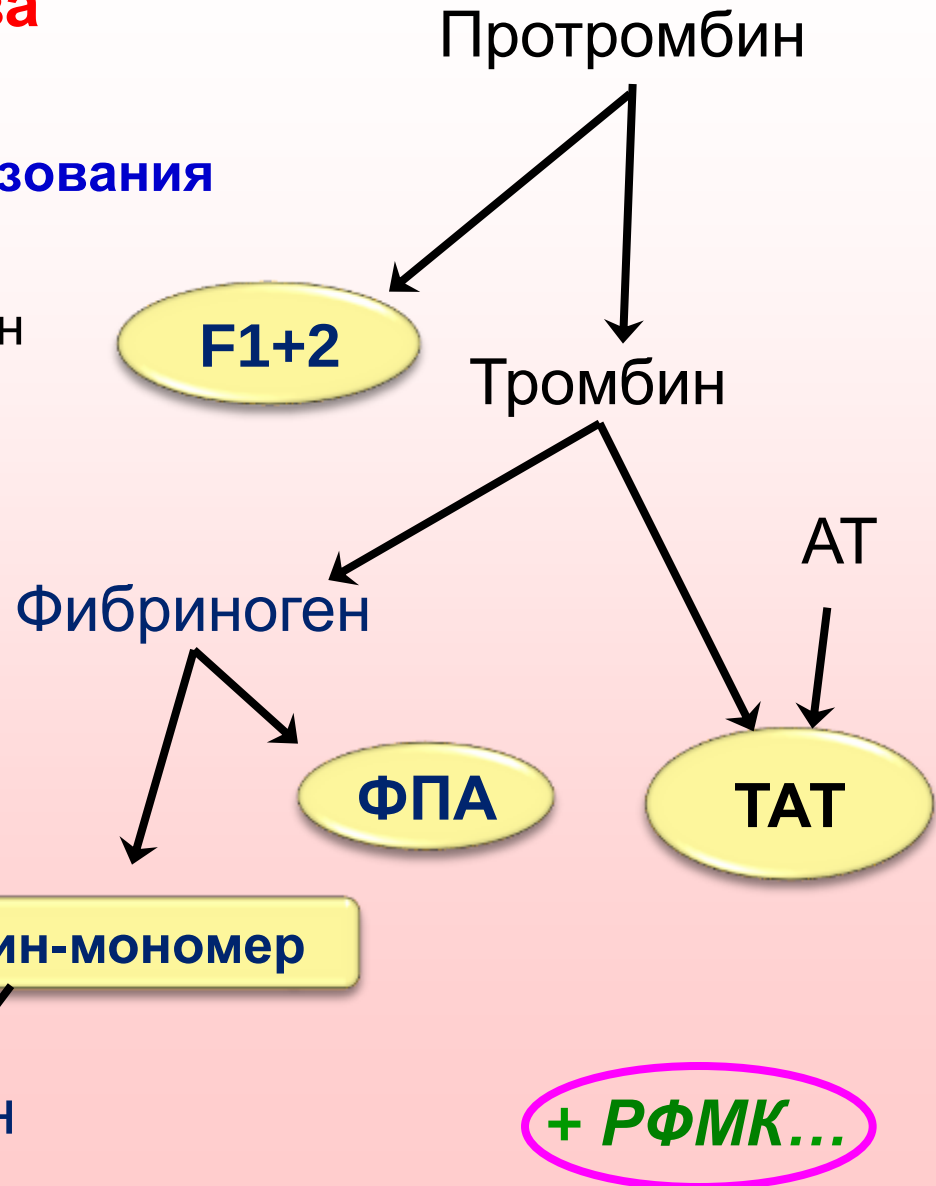
- Фибрин-мономеры
- Фибринопептид А

Поздний маркер

D-димер

Фибрин-мономер

Фибрин



Тесты активации плазменного гемостаза

1. D-димер – продукт распада фибрина. $T_{1/2} = 4-8$ час

Определение – точные иммунные методы, на результат мало влияет техника взятия крови.

2. **Паракоагуляционные пробы** – о-фенантролиновая (РФМК-тест):
плазма + раствор о-фенантролина --> паракоагулят (зерна, хлопья).
Время переводится в концентрацию РФМК по таблице (???)

↑ РФМК, D-димер = активация свертывания (тромбофилии, тромбозы, ДВС...)

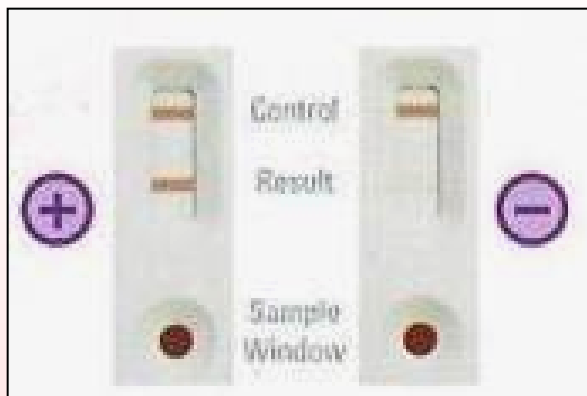
...или плохое перемешивание крови с антикоагулянтом (РФМК).

Нет D-димера = нет тромбов



D-димер

Норма: $\leq 0,5$ мкг/мл FEU, $< 0,25$ мг/л DDU



-
- ❖ при инфекционных и воспалительных заболеваниях,
 - ❖ после травм и хирургических операций, особенно на костях и суставах,
 - ❖ при злокачественных новообразованиях,
 - ❖ при активном атеросклерозе и сахарном диабете.
-
- | | |
|---|----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">❖ при беременности (до 3-4 раз)❖ в пожилом возрасте,❖ при малоподвижности и иммобилизации. | } интерпретация затруднена |
|---|----------------------------|

Антифосфолипидный синдром

АнтиФЛ аутоантитела повреждают мембраны ТЦ и ЭНТ :

- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания на ФЛ поверхности ТЦ ($\Rightarrow$ **гипокоагуляция**),
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ ($\Rightarrow$ **тромбозы**).

Диагностика: АНАМНЕЗ + КЛИНИКА,
+ определение ВА (2-этапное, с ФЛ коррекцией)
+ анти-КЛ-АТ + АТ к β_2 -ГП1 (anti- β_2 GPI)



ИТОГ: лабораторные тесты при тромбофилии

АНАМНЕЗ !!! КЛИНИКА !!!

1. **D-димер, (РФМК)** – для исключения тромбоза / ТЭЛА...
2. **Тромбоциты** (количество), **гематокрит**
3. **Антикоагулянты** - АТ III, ПрС (состояние системы, активность)
4. **Волчаночный АК, антиФЛ антитела** (анти-КЛ, анти- β_2 -ГП1)
5. **Генетические исследования** - мутации генов ф.V, протромбина...
6. Ф. VIII (избыток ?), гомоцистеин (избыток ?)
7. Фибриноген (избыток ?)
8. Т-АТ, F1+2, ФМ, ФП А (↑)

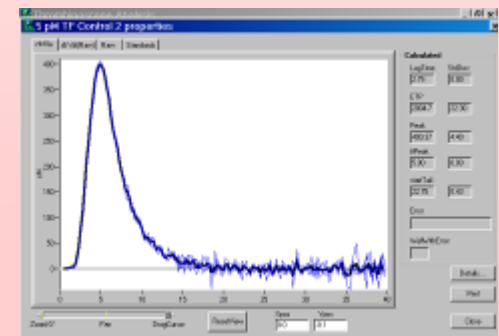
Перспективные тесты

Тромбодинамика

Активационная тромбоэластометрия

Тест генерации тромбина (TGA) →

Тесты повреждения ЭНТ (tPA, PAI, vWF)



③

Д В С : базовые лабораторные тесты в диагностике и мониторинге

1. **Активация свертывания и фибринолиза**
- D-димер, РФМК.
 2. **Потребление плазменных факторов**
- **динамика** уровня фибриногена, АТ-III, АЧТВ, ПВ, ТВ.
 3. **Клеточные маркеры ДВС**
- **динамика** количества тромбоцитов и их спонтанной агрегации, шистоцитоз, фрагментация эритроцитов, умеренная анемия.
-

Время свертывания крови:

I фаза ДВС – тромбирование иглы или очень быстрое свертывание,
II-III фазы - сгусток рыхлый, образуется медленно или не образуется.

Оценка вероятности ДВС

<i>Признак</i>	<i><u>Критерий ISTH</u></i>	<i>Баллы</i>
Основное заболевание	Наличие обязательно	1
Тромбоциты ($\times 10^3/\text{мкл}$)	50 - 120 < 50	1 2
Маркеры, связанные с образованием фибрина (мкг/мл) (ПДФ, ФМ, D-Di)	Умеренно увеличены Значительно увеличены	2 3
Фибриноген (г/л)	< 1	1
Удлинение ПВ	Удлинение < 3 раз в 3 – 6 раз	1 2
Диагноз ДВС		≥ 5

④

Лабораторное тестирование при приеме препаратов, влияющих на гемостаз

Основная цель: не допустить передозировки и осложнений (кровотечения)

Дополнительная цель: оценить эффективность лечения

Лабораторный контроль гепаринотерапии

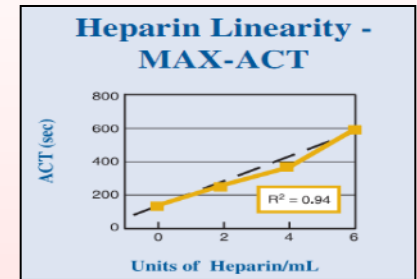
Гепарин связывается с БОФ, PF4, макрофагами и др., и его действующая концентрация может снижаться.

Эффективность гепарина (НФГ в терапевтических дозах):

1. **АЧТВ** (↑ в 1,5-2,5 раза от нормы), **ТВ**
2. **АСТ / ВАС** (point-of-care), **ВСК**

Дополнительные тесты, риск осложнений:

3. **Динамика** уровня D-димера / РФМК в плазме
4. Количество тромбоцитов - **опасность НИТ!** (до 3-5%; + анти-PF4)
5. АТ III (не менее 70 % !), [K⁺] и остеоденситометрия (при длит. терапии)



Прямые ингибиторы тромбина (Дабигатран / Прадакса) – оценка не требуется.
Но при ОПН / ХПН, ОПечН, тромбозе / кровотечении - **ТВ** с разведением, экариновое время, анти-IIa-активность с калибровкой по Прадаксе (...)

Прямые ингибиторы Ха (Фондапаринукс / Сулодексид, перор. – Ривароксабан / Ксарелто, Эликвис / Апиксабан) – оценка не требуется.
Возм. анти-Ха-активность с калибровкой по ривароксабану (...)

МНО капиллярной крови



**qLabs
ElectroMeter**
(Micropoint Inc.)



CoaguChek XS
(Roche
Diagnostics)



- **Меньшая точность и воспроизводимость результатов**, зависимость от гематокрита
- **Лучше выполнять на специальном коагулометре**, либо использовать реактивы для капиллярной крови Hepato Quick / Thrombotest (содержат фибриноген и ф.V)
- **Длительность взятия крови - не более 10-15 с**



CoaguChek XS / XS Plus / XS Pro / Pro II



PT / INR



+ QC
+ correction for Hct
+ unaffected by heparin



+ barcode reader
+ data transmission



+ APTT

qLabs ElectroMeter Plus



PT / INR
APTT
bluetooth

www.coaguheck.com

www.micropointbio.com

http://www.sweetmed.ru/articles/analizatory_krovi/obzor_coagulometrov_coaguheck_i_qlabs

Влияние АК на рутинные лабораторные тесты

Препарат	ПВ (МНО)	АЧТВ	ТВ	Фибриноген
Варфарин	↑↑↑	↑		
НФГ	↑	↑↑↑	↑↑↑↑	
НМГ		↑		
Фондапаринукс (Арикстра)		↑		
Дабигатран (Прадакса)	N - ↑	N - ↑	↑ - ↑↑↑	N - ↓
Ривароксабан (Ксарелто)	N - ↑	N - ↑		
Апиксабан (Эликвис)	↑			

Оптимальное время оценки эффекта препаратов, влияющих на гемостаз

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10 – 30 мин
Концентрат тромбоцитов	10 – 30 мин
Препарат rFVIIa	15 мин
Концентрат FVIII, концентрат FIX	40 – 60 мин
Концентрат протромб. комплекса	60 мин
НФГ (в/в болюс)	10 мин
НФГ (в/в инфузия)	4-5 часов от начала инфузии
НМГ, фондапаринукс (п/к)	3-4 часа

TAKE HOME:

важнейшие тесты для оценки расстройств гемостаза

Кровоточивость

1. Подсчет тромбоцитов, время кровотечения, агрегация ТЦ
2. АЧТВ (иАЧТВ)
3. ПВ (ПТИ, МНО)
4. Фибриноген, (ТВ)

Скрининг

1. ВСК, ВАС (АСТ)
2. Тромбоэластометрия
3. Тромбоциты, АЧТВ, ПВ
4. Тромбодинамика...

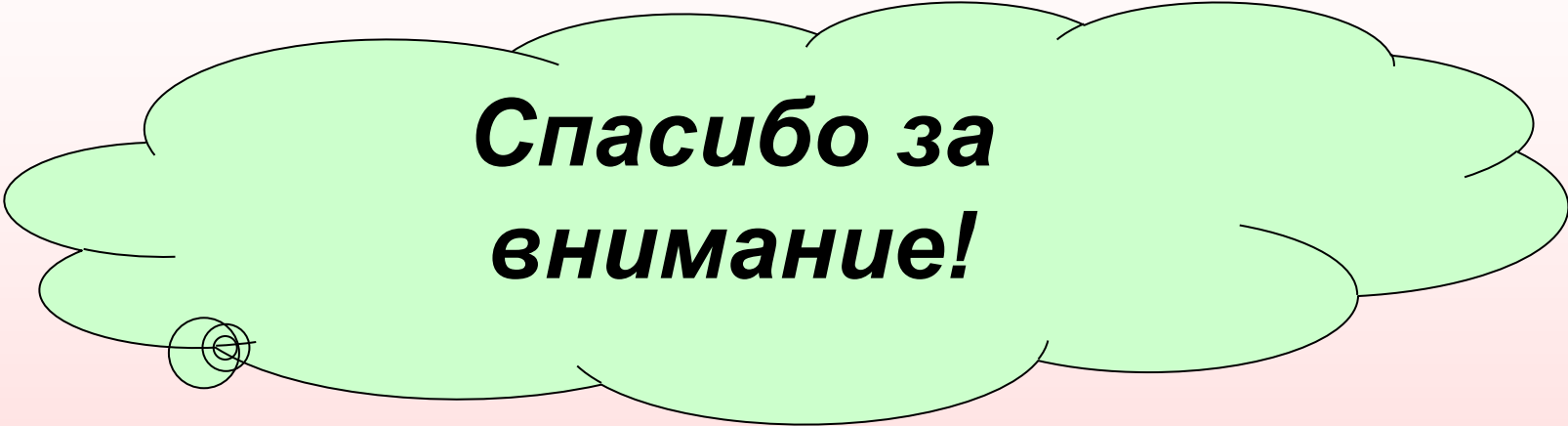


Тромбозы

1. D-димер, (РФМК)
2. Тромбоциты, НСТ
3. Антикоагулянты - АТ III, ПрС
4. Волчаночный АК, антиФЛ антитела
5. Генетическое тестирование
6. Ф. VIII, гомоцистеин, фибриноген

ДВС

1. Фибриноген (динамика)
2. Тромбоциты (динамика)



***Спасибо за
внимание!***

alex_gilm @ mail.ru