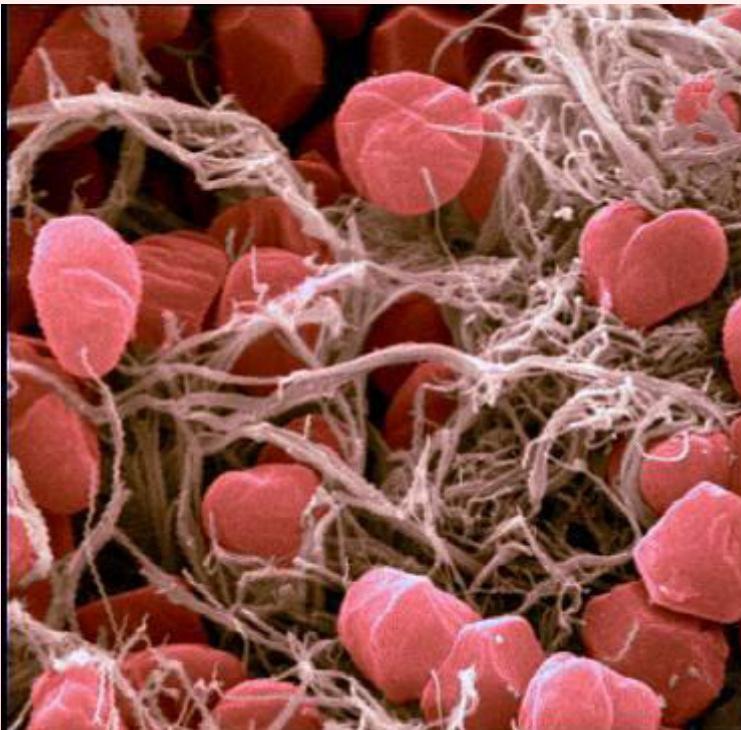


Современные возможности оценки состояния гемостаза и контроля анти trombotической терапии



Гильманов
Александр Жанович

кафедра лабораторной
диагностики Института
последипломного образования

Башкирский государственный
медицинский университет, г. Уфа

Цели исследования гемостаза

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

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

Преаналитический этап исследования гемостаза



- Исследование ТЦ гемостаза: за день до сдачи крови **избегать стрессов, физических нагрузок, смены режима дня, изменений в питании, приема алкоголя.**
- **Максимально аккуратная венепункция**, жгут – не более 1 мин !
- **Стараться не брать кровь из внутривенного катетера !**
- Взятую **кровь в закрытой пробирке** как можно быстрее обработать для получения плазмы (1 ч; для ПВ – до 24 ч).
- Плазму хранить **при комнатной t°** до 4 ч, иначе – заморозить.
- Учесть действие вводимых лекарств (**гепарина**);
после инфузии выждать не менее 1 ч (если возможно).

Недобор крови → избыток цитрата, замедление свертывания

Стабильность анализов при исследовании гемостаза



- **АЧТВ, отдельные факторы** – до 2-4 час при комнатной t^o
(при гепаринотерапии – до 1 час)
- **Тромбоциты** – до 2-4 час при комнатной t^o . Не охлаждать!
- **D-димер** в цитратной и гепарин. плазме – до 8 час. при комн. t^o .
- **ПВ / МНО** (плазма, цельная кровь) – до 24 час только при комн. t^o .
- **фибриноген, антитромбин III, протеин С** в цитратной плазме,
фактор Виллебранда в ЭДТА-плазме, **гомоцистеин** в ЭДТА-
флюоридной плазме, **антикардиолипиновые антитела** в
сыворотке - не менее суток при комн. t^o .

Контроль образца при его поступлении в КДЛ

- **соответствие типа пробирки видам назначенных исследований** (по цвету крышки),
- **полнота заполнения пробирки кровью,**
- **время после взятия образца,**
- **условия его транспортировки и хранения,**
- **наличие гемолиза и сгустков в образце.**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р
53079.4—
2008

Технологии лабораторные клинические

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Часть 4

Правила ведения преаналитического этапа

Издание официальное

**CLSI : Collection, Transport and Processing of Blood Samples
for Testing Plasma-Based Coagulation and Molecular
Hemostasis Assay;**

Approved Guideline, fifth edition
H21-A5, vol. 28, No. 5, Jan 2008

Clinical and Laboratory Standards Institute, U.S.A.

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. **Пациент принимает препараты, влияющие на свертывание** (гепарин, варфарин, фибринолитики, антиТЦ препараты...)

1

Лабораторные тесты при кровоточивости

Чуть-чуть клиники...

- Кровотечение из слизистых оболочек – типичный признак тромбоцитарных расстройств.
- Кровоизлияния в мягкие ткани - типичный признак коагуляционных нарушений.
- Кровотечение из пупочного канатика, «отложенные» и затяжные кровотечения могут быть признаком недостаточности ф. XIII.
- Мультилокусные одновременные кровотечения – при острой системной коагуляционной патологии или гиперфибринолизе.

При склонности к кровоточивости можно:

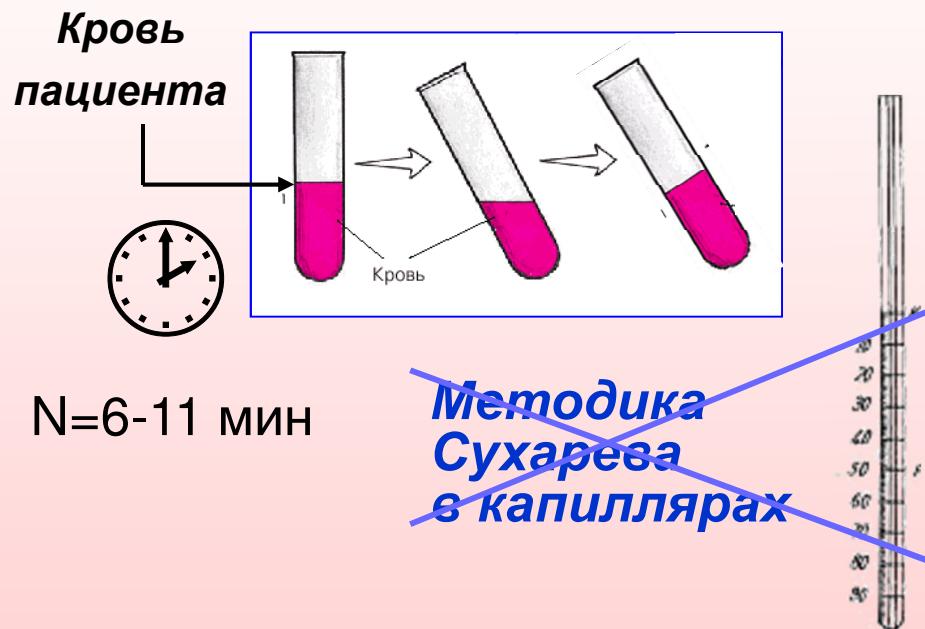
- 1. Провести глобальный тест гемостаза –**
ВСК / ВАС, тромбоэластография, тромбодинамика
- экспресс-исследование
- 2. Оценить тромбоцитарное звено гемостаза**
(время кровотечения, количество и агрегация ТЦ)
- 3. Оценить коагуляционное звено гемостаза**
(АЧТВ, ПВ / ПО / МНО, фибриноген / ТВ, отдельные факторы, антикоагулянты, фибринолиз...)



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.

Основные недостатки теста ВСК :

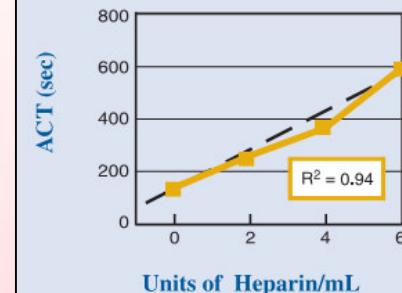
Стандартизация (-), контроль (-), разброс результатов (+)

Экспресс-коагулометры для определения АСТ - времени активированного свертывания крови (для оценки степени гепаринизации при операциях с АИК)

Hemochron (ITC)



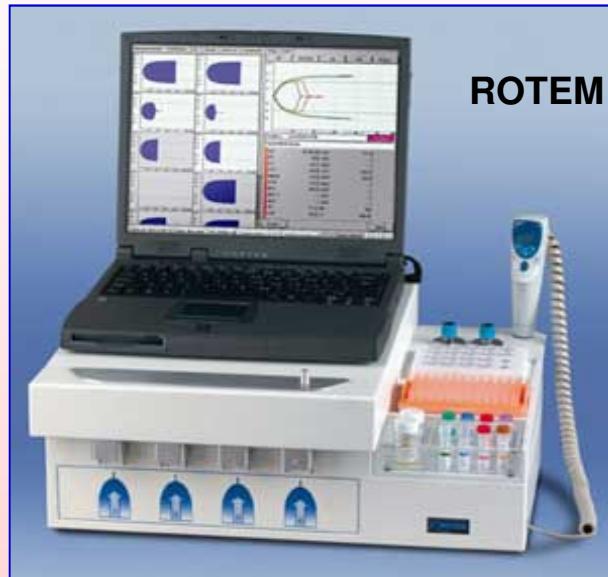
Непарин Linearity - MAX-ACT



Actalyke (Helena)

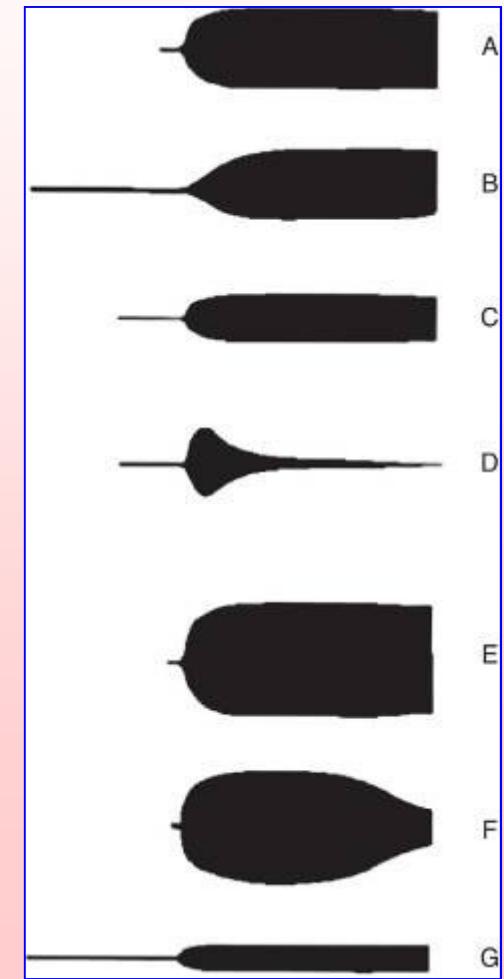
Тромбоэластометрия / ТЭГ

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

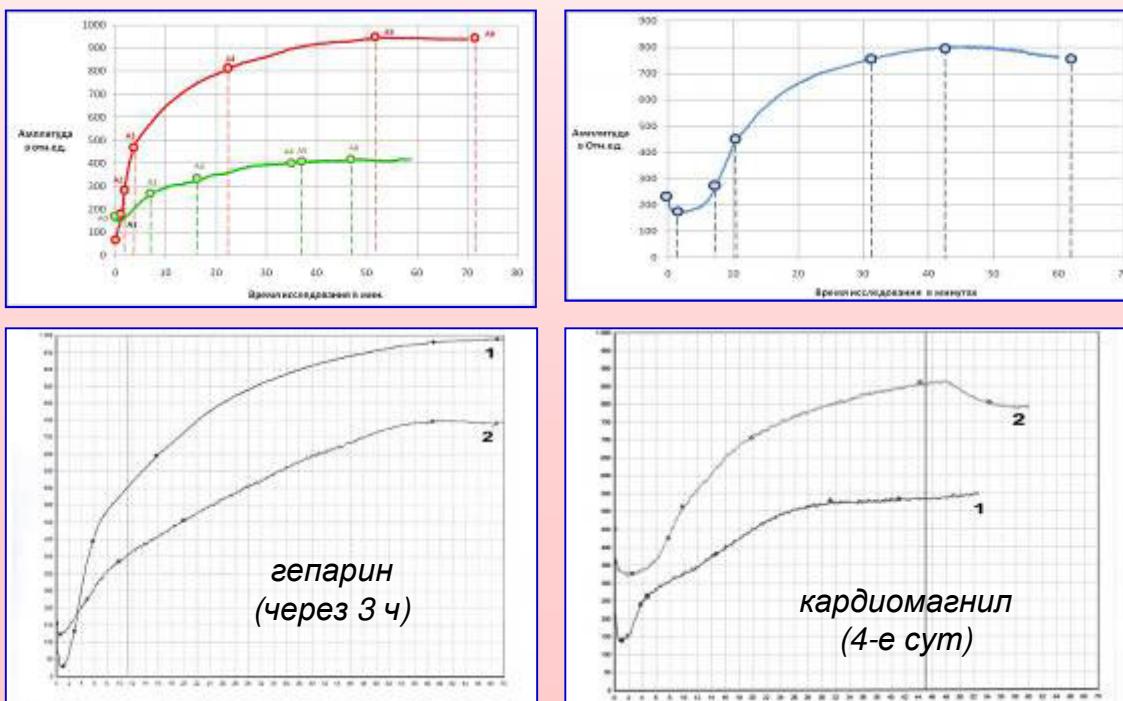


Время исследования –
15-20 мин

Стандартизация (+/-)
Контрольный
материал (-)



Пьезокоагулография - АРП-01М «Меднорд»



А0 – 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

Т – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка;

ИРЛС – интенсивность ретракции / лизиса сгустка.

Тромбодинамика – ГЕМАКОР (только плаズма)

Схема проведения теста

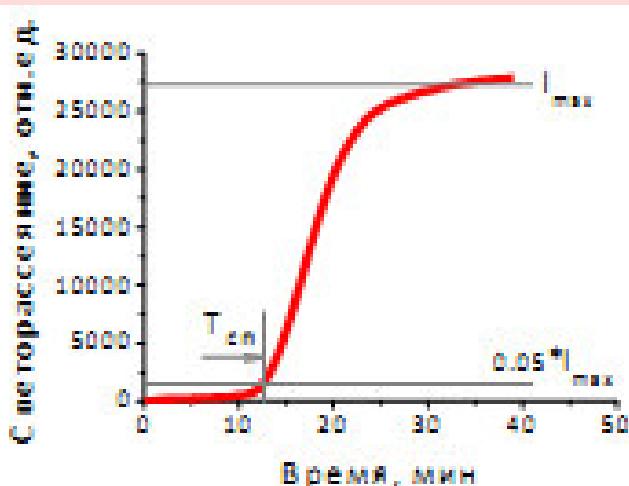
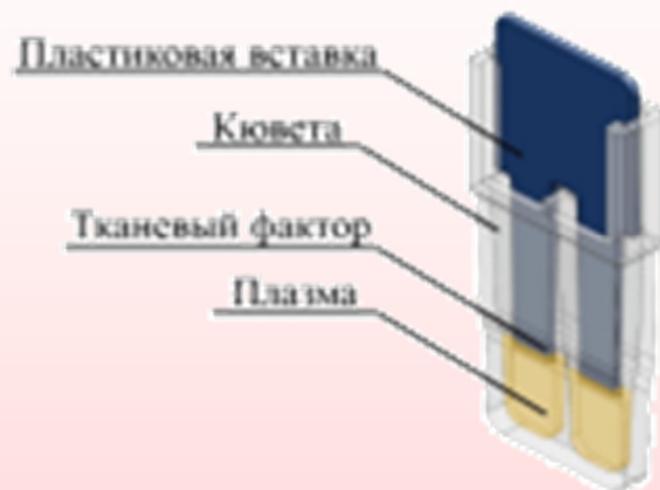
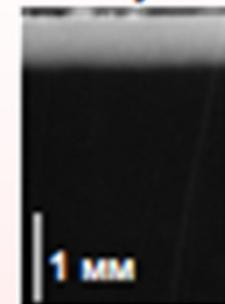


Фото растущего сгустка



Нормальный
рост сгустка



Гипер-
коагуляция

Тесты тромбоцитарного звена

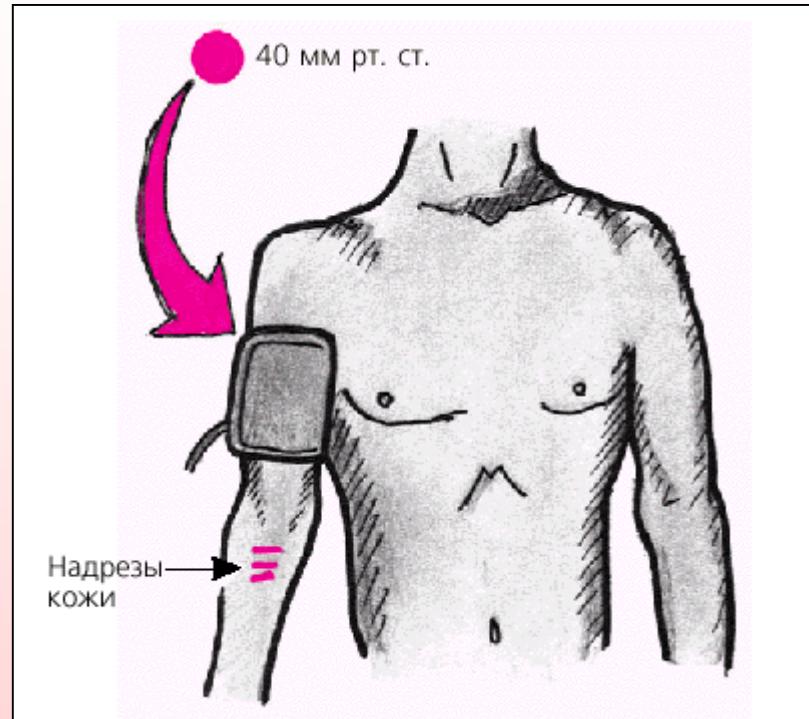
- ❖ **Длительность кровотечения** при стандартном проколе кожи по Duke, Ivy;
- ❖ **Количество тромбоцитов** - в крови с ЭДТА.
 - ❖ Адекватное перемешивание сразу после взятия.
Не охлаждать !!!
- ❖ **Активность тромбоцитов** – по спонтанной / индуцированной агрегации.

Дефекты ТЦ звена распознаются:

- количественные – подсчетом ТЦ,
- качественные – по времени кровотечения / агрегации ТЦ.

Время кровотечения по Айви (Ivy)

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



Simplate II,
Triplet Bleeding
Time Device,
скальпель,
скарификатор...

Учитывать:
 t^o воздуха, t^o 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 $50 \times 10^9/\text{л}$).

Количество тромбоцитов

- ❖ В камере Горяева – недостаточная точность, возможно занижение результатов, **CV - до 25-30%**.
- ❖ **Фазово-контрастная микроскопия** мазка крови.
- ❖ **На гематологическом анализаторе – точно**, в стандартных условиях, быстро. Важно предотвратить агрегацию ТЦ и ЭР (перемешивание!!!). **CV реальн = 1-2% - важно для оценки динамики количества ТЦ.**



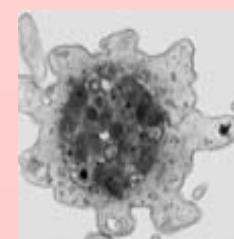
Тромбоцитопения

Наиболее частая причина кровотечений.

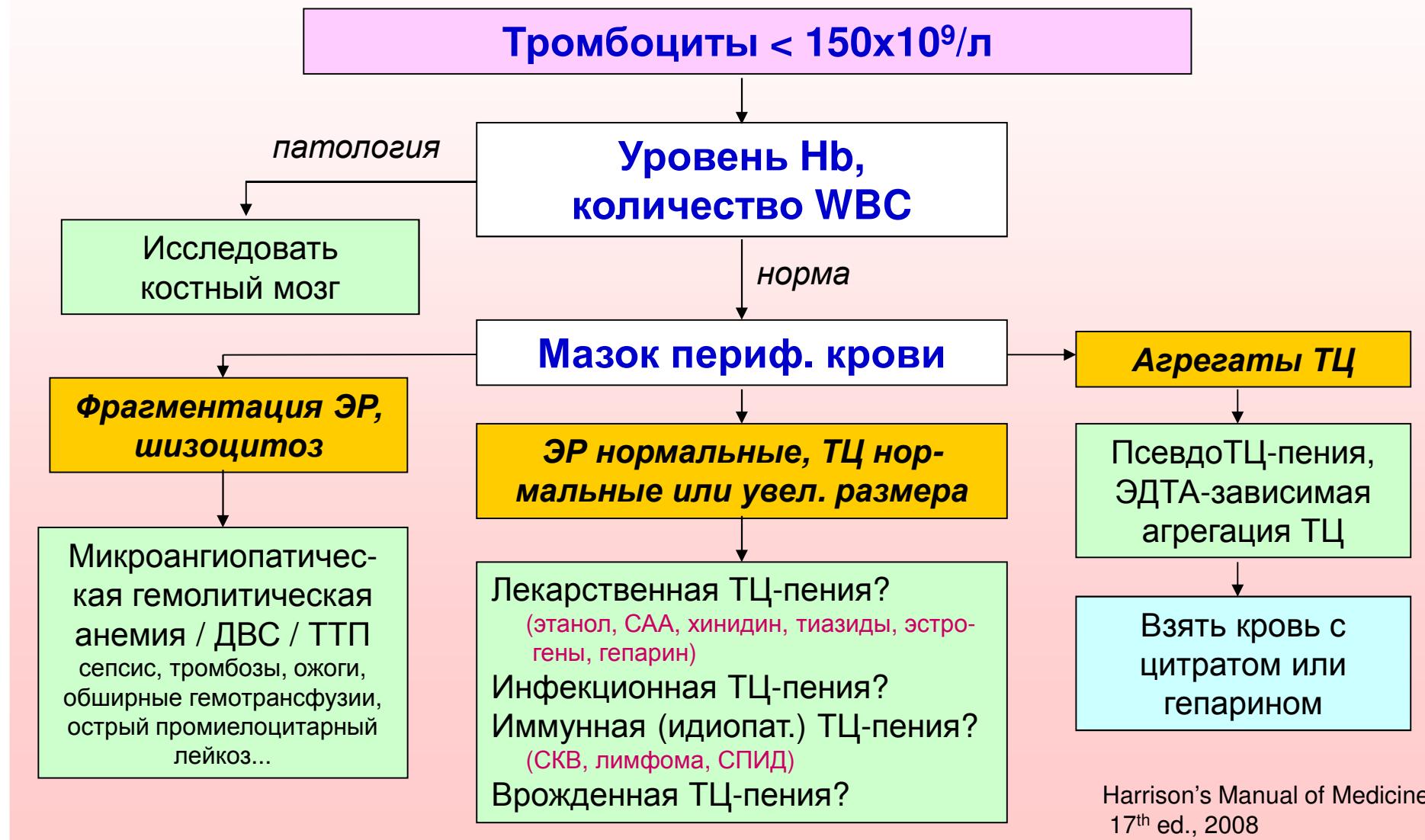
- ❖ ТЦ $< 100 \times 10^9/\text{л}$ => возможно удлинение времени кровотечения и излишняя кровопотеря при хирургических вмешательствах

Тяжелая ТЦ-пения

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

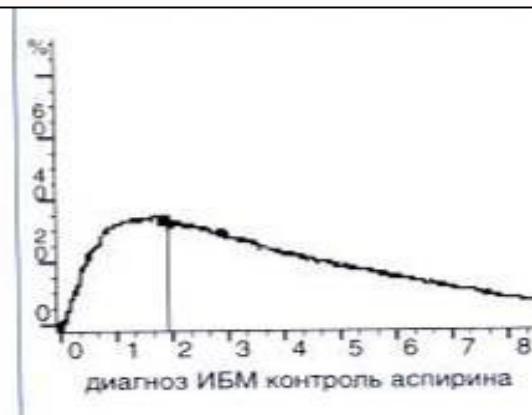
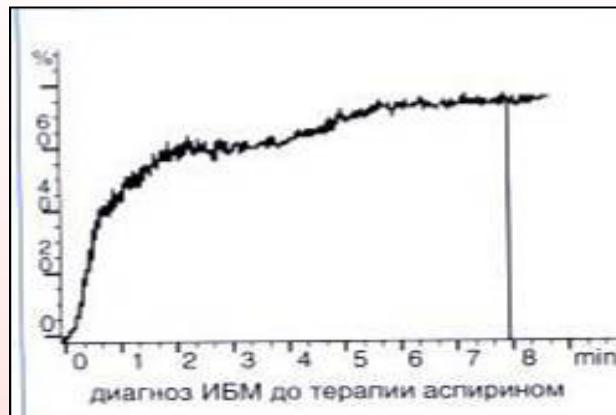


Алгоритм лабораторного исследования при тромбоцитопении



Агрегация тромбоцитов

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



BIOLA-230 LA



CHRONO-LOG



АТ-02



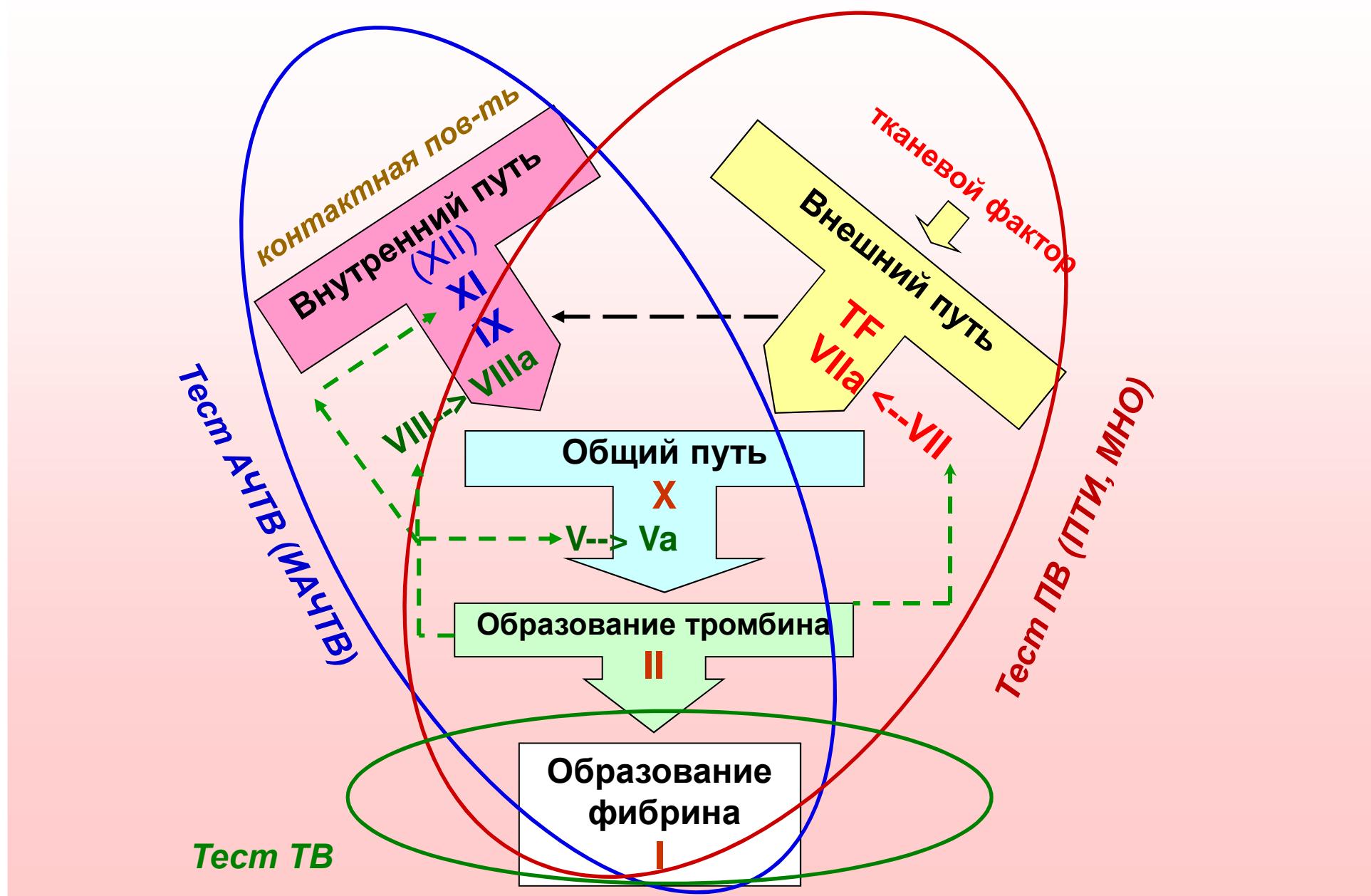
Оптические, импедансные и люминесцентные агрегометры

- Стандартизация (+/-); несоответствие данных на разных приборах и разными методами.
- Очень большой вклад в результаты вносят особенности и ошибки преаналитического этапа.

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, ксантинаами и др., иногда - после приема алкоголя;
 - ❖ на фоне некоторых заболеваний (почечная недостаточность, гемобластозы, интоксикации и др.)
-

Плазменный гемостаз



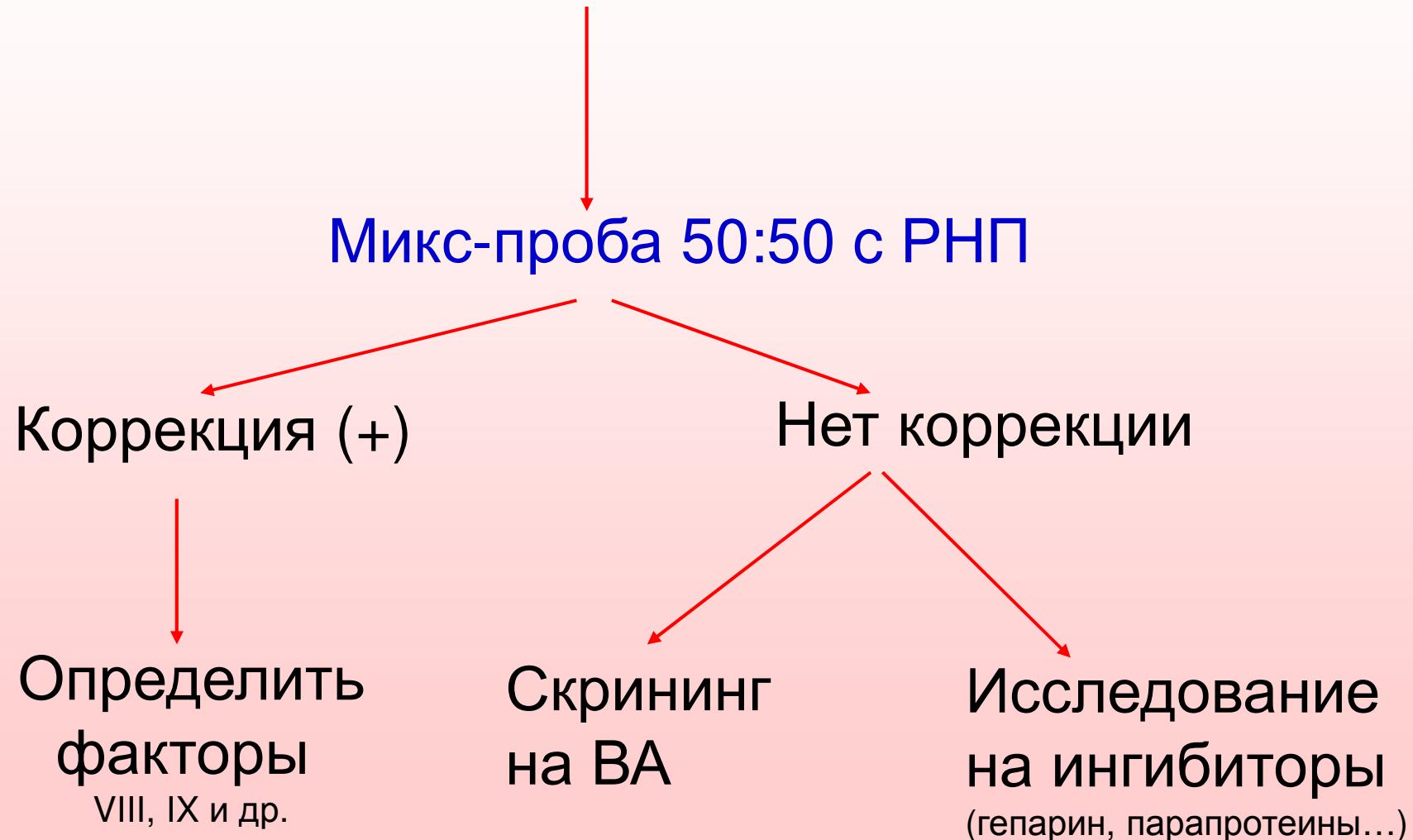
Тесты ПВ и АЧТВ при кровоточивости

↑ ПВ (↓ % по Квику < 60-70%, ПТИ < 0,8; МНО > 1,2-1,5)

↑ АЧТВ, ИАЧТВ > 1,2 *Не было ли гемодиллюции ???*

АЧТВ	ПВ (ПО, МНО)	Наиболее частая патология	
		врожденная	приобретенная
↑	Норма	Дефицит ф. VIII, IX, XI	Ингибитор ф. VIII Волчаночный антикоагулянт (кровоточивости нет)
Норма	↑	Дефицит ф. VII	Патология печени (дефиц. V, VII, IX) Гиповитаминоз К (дефиц. ф. VII)
↑	↑	Глубокий дефицит фибриногена (<1 г/л) Дисфибриногенемии Дефицит ф. II, ф. V, ф. X	ДВС крови Массивные трансфузии Тяжелая патология печени Недост. факторов (амилоидоз ПЧ)
Норма	Норма	Умеренная недоста- точность факторов Болезнь Виллебранда (умеренной степени) Недостаточность ф. XIII	Тромбоцитопения Тромбоцитопатии Приобретенная б-нь Виллебранда

Удлинение АЧТВ / ПВ – что дальше?



Уровень фибриногена

Клоттинг-методика (на коагулометре). Норма 2-4 г/л.

- ↓ - **гиперпотребление** (ДВС, травмы, ожоги, состояние после кровотечения), шок, тяжелый токсикоз, лечение фибринолитиками;
- **тяжелая патология печени ...**

«Гипокоагуляция» - при уровне фибриногена $< 1,0$ г/л

АЧТВ и ПВ НЕ ЗАВИСЯТ от уровня фибриногена, если он $> 1-1,5$ г/л

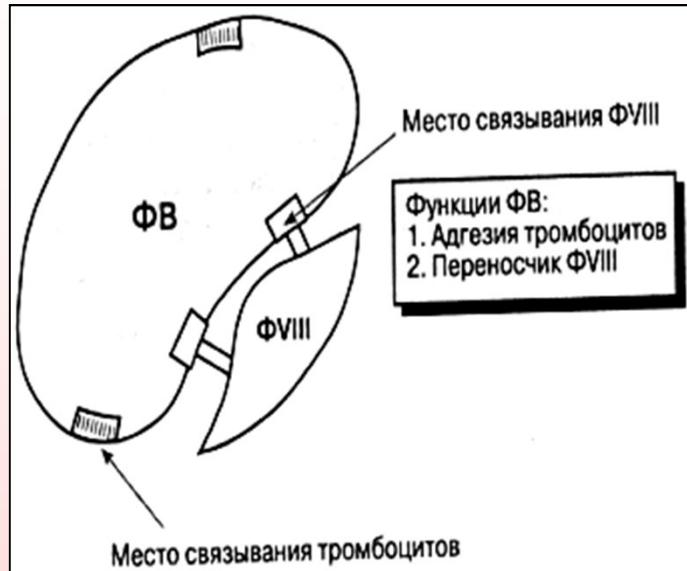
Тромбиновое время (ТВ)

«Фибриноген + антитромбины»

- гипофибриногенемия (дисфибриногенемии)
- действие гепарина, ПДФ, парапротеинов...

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

Лаб. тесты при болезни Виллебранда



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

Лабораторная оценка гемостаза при кровоточивости (Mayo Labs, USA)

Внутр. путь гемостаза	АЧТВ
Внешний путь гемостаза	ПВ / ПО / МНО
Фибринообразование	Фибриноген, ТВ или рептилазное время
Активность факторов	ф.II + V + VII или X (на базе ПВ), ф.VIII + IX + XI или XII (на базе АЧТВ), ф.XIII
ингибиторы факторов	Микс-тесты ПВ / АЧТВ (с инкубацией), люпус-антикоагулянт, ингибиторы ф.VIII / IX
болезнь Виллебранда	Активность ф.VIII, vWF:RCo, vWF:Ag, кривая ответа на ристоцетин, мультимеры vWF
Функция тромбоцитов	Агрегация ТЦ с АДФ, адреналином, тромбином, коллагеном, арахидонатом, ристоцетином
Фибринолиз	Лизис эуглобулинов, PAI-1
ДВС	D-димер (колич.), АЧТВ, ПВ, фибриноген

ИТОГ: лабораторные тесты при кровоточивости

Скрининг:

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

Уточняющие тесты:

- ф.VIII и ф.IX (активность, ингибиторы)
- агрегация тромбоцитов с АДФ, арахидонатом, ристомицином
- 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**

Гиперкоагуляционные состояния / тромбофилии

Первичные (врожденные)

Тромбогенные мутации
(Лейден, ф.II, MTHFR...)

Первичный дефицит антикоагулянтов (AT III, ПрС, ПрS...)

Аномалии / гиперактивность прокоагулянтов (РАПС, ф.VIII...)

Вторичные

(на фоне заболеваний)

Операции (особенно на сердце, сосудах),
тяжелые травмы костей, онкозаболевания и химиотерапия, гестозы, СКВ / АФС, нефротический синдром, атеросклероз, **воспаление / сепсис, HIT, выраженное ожирение...**

+ **гиперэстрогения** (беременность, роды, послеродовый период до 4 нед, прием оральных контрацептивов...)

+ ↑ гомоцистеина

+ курение...

тромбофилия ≠ гиперкоагуляция

Наиболее частые генетические тромбофилии с увеличением риска ТГВ / ТЭЛА

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

* метилентетрагидрофолатредуктаза

Что свидетельствует о склонности к тромбообразованию?

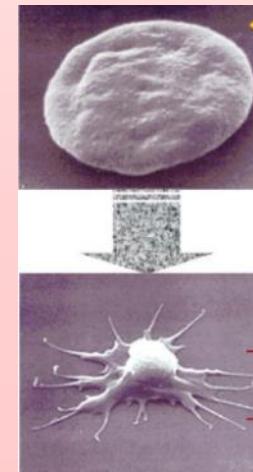
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ:

- 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 AT III, ПрС, ПрS;
- избыток ф. VIII, РАПС
- тромбогенные мутации G1691A, G20210A...



Лабораторные маркеры активации гемостаза

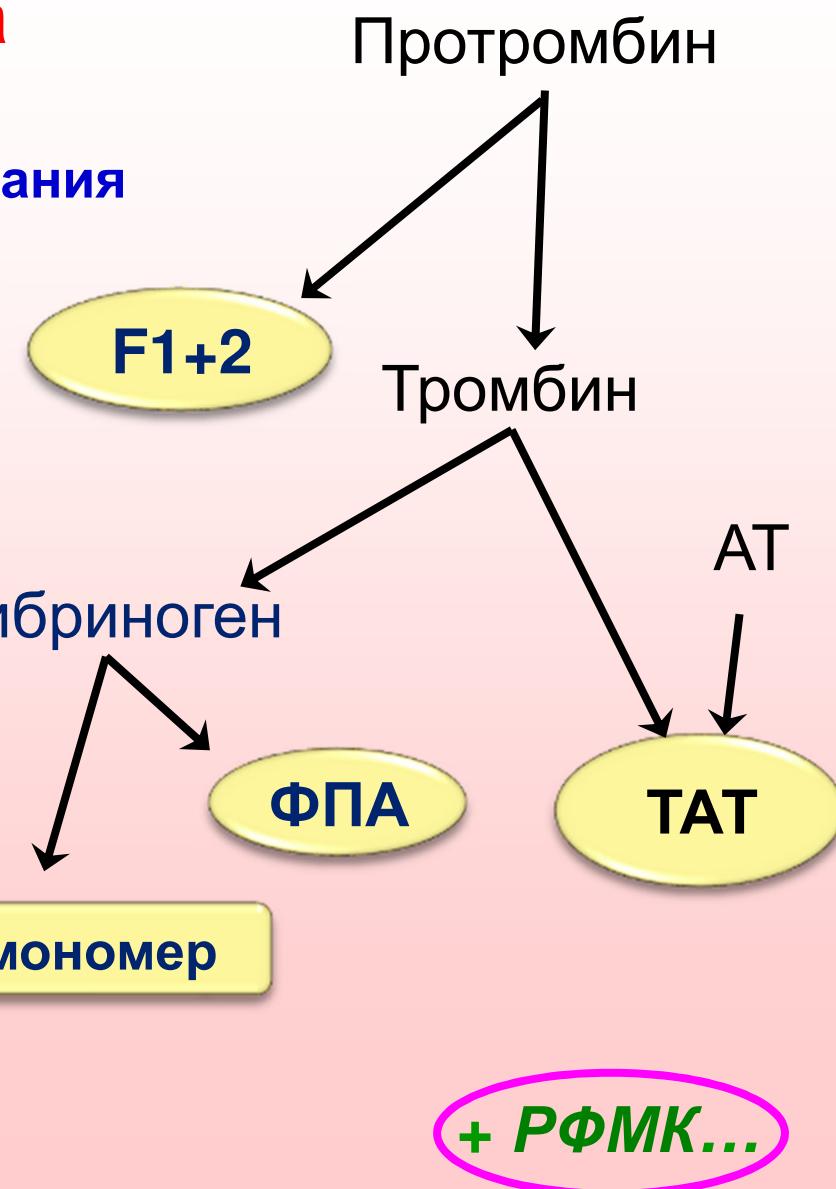
Ранние маркеры тромбонообразования

- Фрагменты протромбина 1+2
- Комплекс тромбин-антитромбин

Непосредственно в момент образования сгустка

- Фибрин-мономеры
- Фибринопептид А

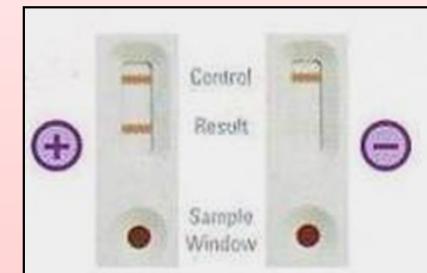
Поздний маркер



D-димер

В норме - $< 0,5$ мкг/мл FEU, $< 0,25$ мг/л DDU

- ❖ Наиболее надежный маркер образования / лизиса фибриновых сгустков.
- ❖ Определяется иммунологическими методами.
- ❖ Инерционный параметр ($T_{1/2} = 4-8$ ч).
- ❖ На результаты определения мало влияют техника взятия крови, примесь тромбоцитов и т.д.
- ❖ При подозрении на ТГВ/ТЭЛА:



Нет D-димера = нет тромбов

Уровень D-димера может быть повышен:

- ❖ при инфекционных и воспалительных заболеваниях,
- ❖ **после травм и хирургических операций**, особенно на крупных костях и суставах – *маркер риска послеоперационного тромбоза*,
- ❖ при злокачественных новообразованиях,
- ❖ при атеросклерозе и сахарном диабете – *признак активности процесса*.

- ❖ при беременности (до 3-4 раз),
- ❖ в пожилом возрасте,
- ❖ при малоподвижности и иммобилизации.



Антифосфолипидный синдром

АнтиФЛ антитела повреждают мембранны ТЦ и ЭНТ :

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

РЕЗУЛЬТАТ:

- **тромбозы *in vivo*** (малых и средних вен и артерий, ТЭЛА, привычное невынашивание беременности)
- **гипокоагуляция *in vitro***. Кровоточивости нет !



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

Гипергомоцистеинемия

причины и последствия

- Дефицит витаминов B_{12} , фолиевой кислоты, B_6
- Некоторые заболевания (ХПН, гипотиреоз, онкология)
- Генетические дефекты ---> MTHFR

=> дисфункция эндотелия, ↑↑ риск развития / прогрессирования:

- атеросклероза,
- артериальных (ОИМ, ОНМК) и **венозных тромбозов** (ТГВ),
- **акушерских осложнений** (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода),
- **гомоцистинурии** (при тяж. форме)...

Определение уровня гомоцистеина – ИФА, ИХЛ, иммунохроматография, биохимические тесты. N = 5-15 мкмоль/л.

ИТОГ: тесты гемостаза при склонности к тромбозам (+ анамнез и 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**
5. **Генетическое тестирование** - мутации генов ф. V, протромбина...
6. Ф. VIII, гомоцистеин (избыток ?)
7. Фибриноген (избыток ?)
8. Т-АТ, F1+2, ФМ, ФП А (\uparrow)

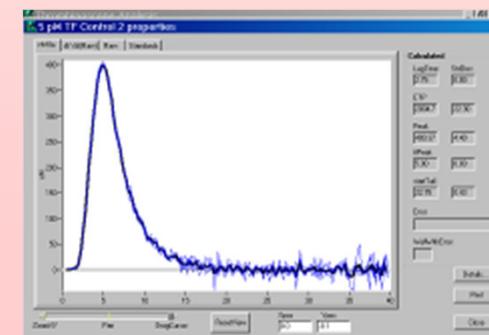
Перспективные тесты

Активационная тромбоэластометрия

Тромбодинамика

Тест генерации тромбина (TGA)

Тесты повреждения ЭНТ (tPA, PAI, vWF)

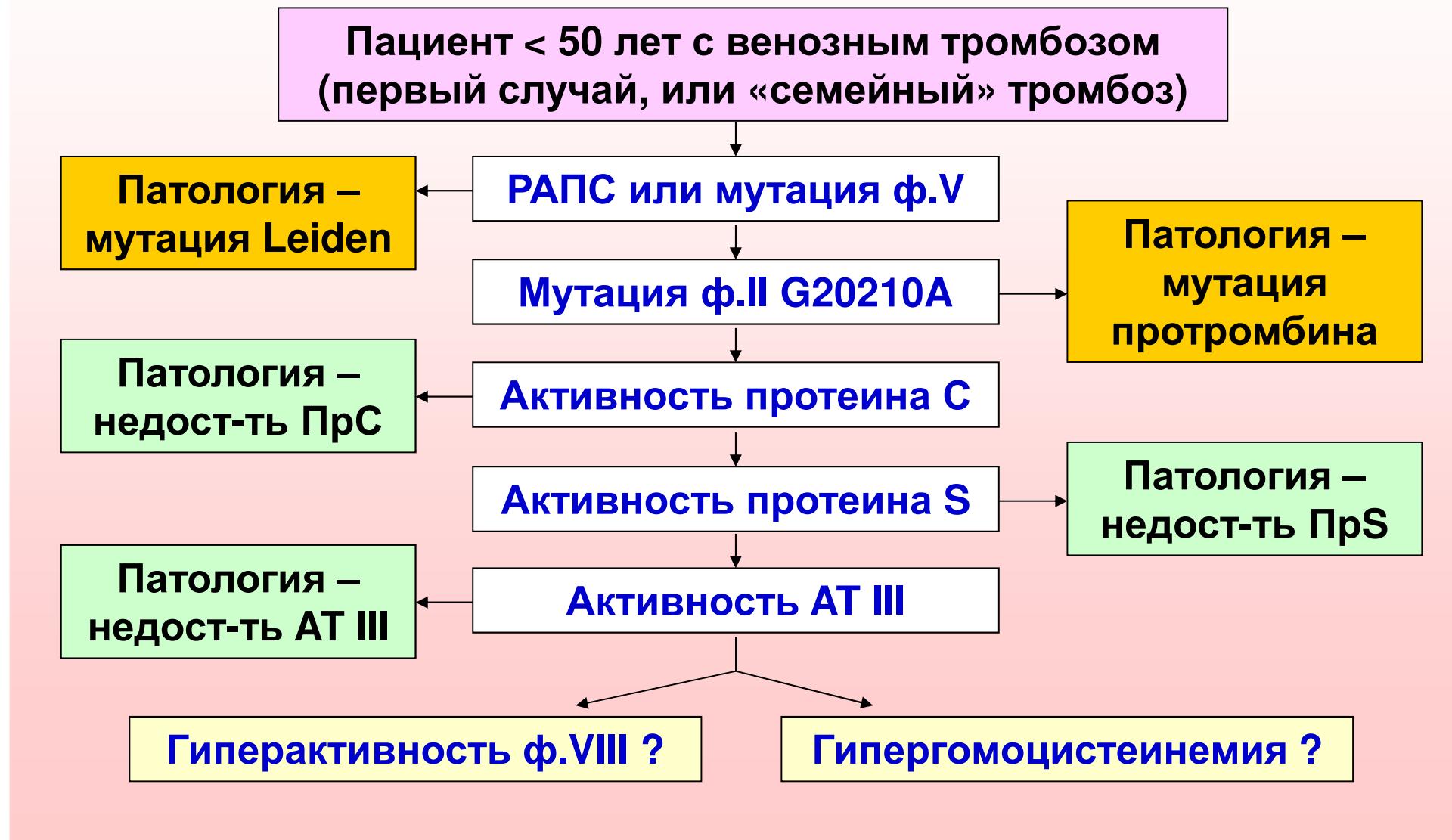


Лабораторная оценка гемостаза при склонности к тромбозам (USA)

РАПС (aPCR) *	+ мутация Лейден G1691A (ПЦР)
Люпус-антикоагулянт	LA-АЧТВ, dRVVT, микс-тесты
Антитела к кардиолипину *	IgM / IgG
Антитромбин III	Хромогенный метод, антиген АТ III
Гомоцистеин (натощак) *	Биохимический метод / ИФА
Активность ф. VIII	Клоттинговый / хромогенный метод
Активность протеина С	Хромогенный метод, антиген ПрС
Активность протеина S	Общий и свободный ПрS (антиген)
Мутация гена протромбина G20210A *	ПЦР-метод

* - селективный профиль тестов при эпизоде тромбоза, приеме АК во время исследования или в последние 10-14 дней

Алгоритм диагностики причин первичного венозного тромбоза (ARUP Labs, 2004)



③

Лабораторные исследования при ДВС (тромбогеморрагический синдром, базовые тесты)

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



Лабораторное тестирование при приеме препаратов, влияющих на гемостаз

**Основная цель: не допустить передозировки и
геморрагических осложнений.**

Дополнительная цель: оценить эффективность терапии.

Требования к методам мониторинга действия лекарств:

оперативность, доступность, информативность, стандартизация

Факторы (rVIIa),
СЗП, криопреципитат,
тромбоцитарная масса...

Аминокапроновая к-та,
транексамовая к-та,
контрикал...

Прокоагу-
лянты

Антифибри-
нолитики

При кровоточивости

При тромбозах

Нормальный
гемостаз

Антиагреганты

Антикоагу-
лянты

Аспирин, Клопидогрель,
РеоПро, Эпифибатид...

Фибрино-
литики

Гепарин, Варфарин,
НМГ, Дабигатран...

t-РА, стрептоки-
наза, урокиназа

Лабораторный контроль гепаринотерапии

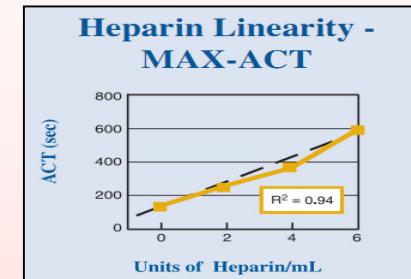
Гепарин связывается с БОФ, PF4, макрофагами и др., и его действующая концентрация может снижаться.

Эффективность гепарина (НФГ в терапевтических дозах):

1. **АЧТВ** (\uparrow в 1,5-2,5 раза от нормы), **ТВ**
 2. **ACT / BAC** (*point-of-care*), **ВСК**

Дополнительные тесты, риск осложнений:

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



Прямые ингибиторы тромбина (Лепирудин, Аргатробан; перор. – Прадакса / Дабигатран) – оценка не требуется,

при ОПН / ХПН, ОПечН, тромбозе / кровотечении - ТВ с разведением, экариновое время, анти-IIa-активность с калибровкой по Прадаксе.

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

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Можно оценить эффективность купирования тромбинемии (\downarrow D-димер, РФМК...), но не антикоагулянтное действие НМГ

Профилактическая доза НМГ (фиксированная) – мониторинг не требуется.

Терапевтическая доза НМГ (в зависимости от массы тела) - мониторинг обычно не требуется.

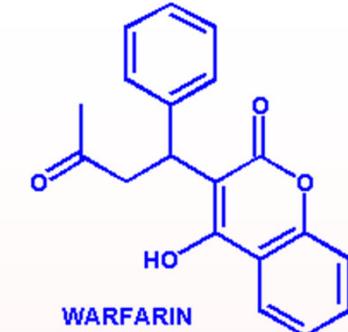
Возможно определение анти-Ха-активности через 4 часа после введения НМГ (при длительной терапии):

- в детском возрасте,
- у беременных,
- при выраженному ожирении или истощении,
- при почечной недостаточности (СКФ <50-60 мл/мин),
- при дефиците АТ III.



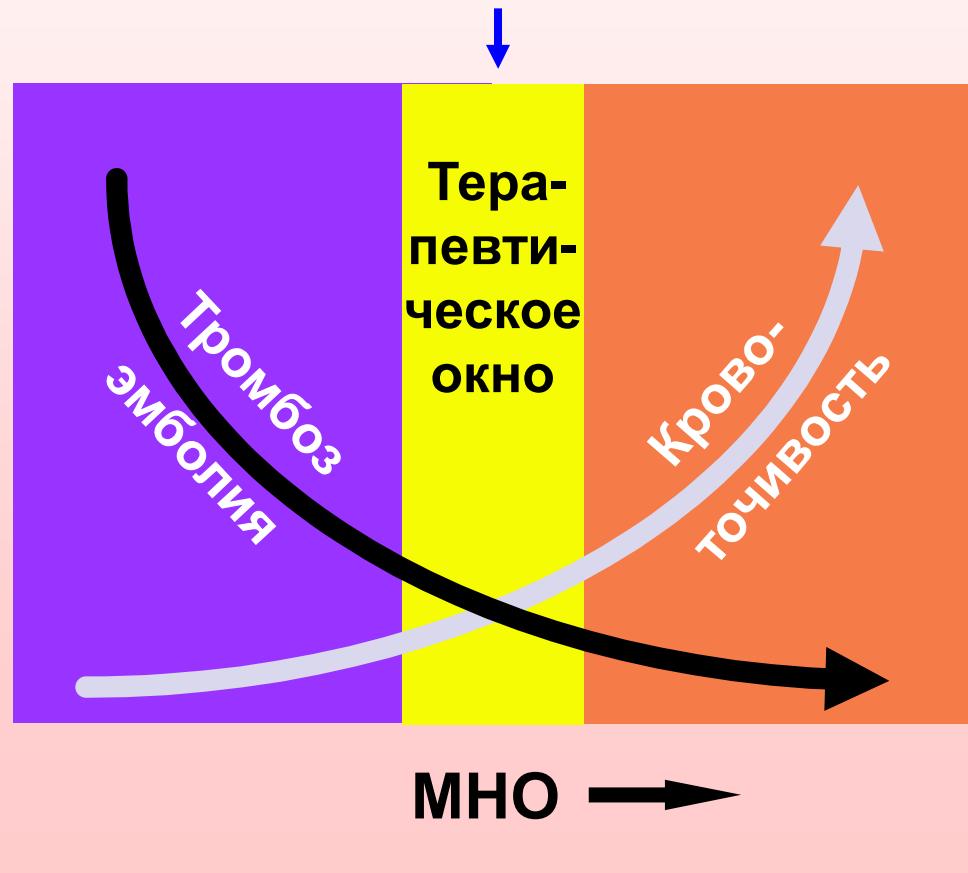
Дополнительно - количество тромбоцитов на 5-7 сутки лечения, затем каждые 2-4 недели.

Контроль за лечением АНД (варфарин)



Эффективность препаратов:

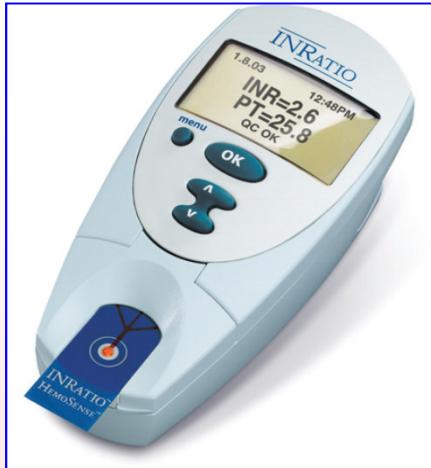
- МНО со стандартизованным тромбопластином (МИЧ<1,5)
(целевой уровень МНО - 2,0 – 3,0).



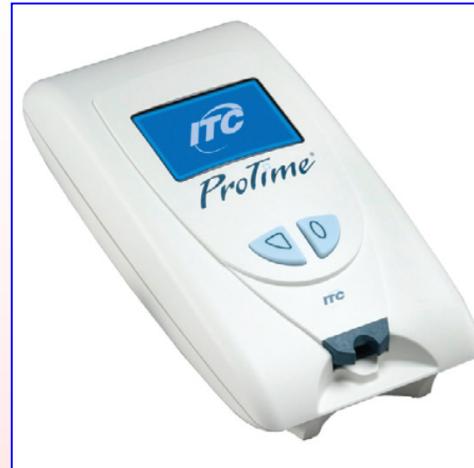
Дополнительно:

- АЧТВ (иАЧТВ $\leq 200\%$!)
- D-димер / РФМК в динамике
- ПрС, ПрS (↓)
- (изоформы CYP2C9, VKORC1)

МНО капиллярной крови



INRatio
(HemoSense Inc.)



ProTime
(ITC)



CoaguChek XS
(Roche Diagnostics)

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



CoaguCheck XS / Plus / Pro



Тест ПВ (МНО)

Roche Diagnostics 2012

Контроль за лечением фибринолитическими препаратами

- Стреptокиназа (Стрептаза, Авелизин)
 - Урокиназа (проурокиназа)
 - Ацилированный комплекс плазминоген/стрептокоиназа (APSAC)
 - Тканевой активатор плазминогена (Альтераза, Актилизе)
-

Эффективность препаратов:

- **Д-димер / РФМК** (нарастание уровня)
-

Риск развития осложнений:

- **Плазминоген** (снижение; уровень д.б. не менее 65 %)
- **Фибриноген** (снижение; уровень д.б. не менее 1,0-1,5 г/л)
- **АЧТВ** (удлинение)

Контроль за лечением антиагрегантами

Ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС)

Блокаторы АДФ-рецепторов (клопидогрель, тиклопидин)

Ингибиторы ТЦ фосфодиэстеразы (дипиридамол)

Блокаторы ТЦ рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, эпифибатид)



Обычно *лабораторного тестирования не требуется*.

Эффективность препаратов:

- Агрегация ТЦ с арахидонатом / АДФ / TRAP / адреналином на оптических / импедансных агрегометрах, включая РОС-тесты на аппаратах VerifyNow, Multiplate...
 - Тест **PlateletMapping** на тромбоэластографе
-

Импедансные РОС-агрегометры (на цельной крови)

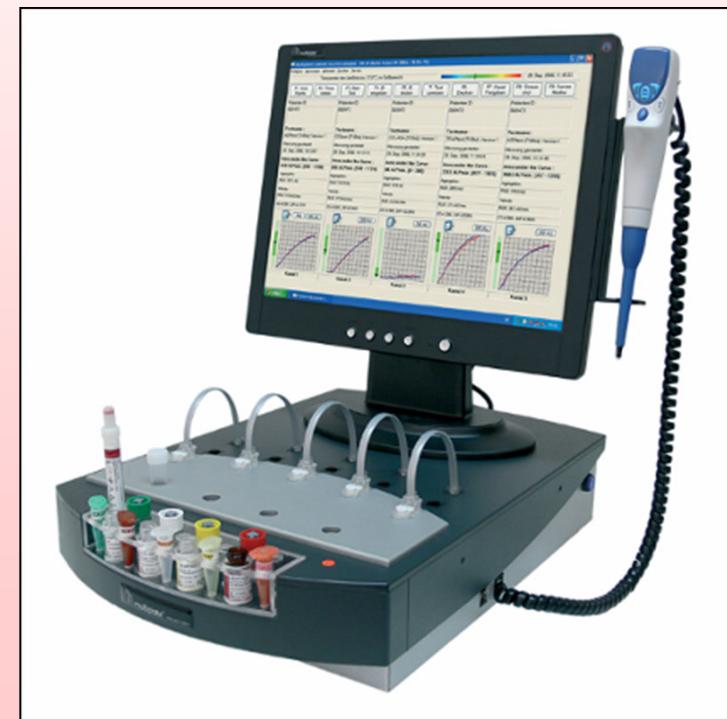
VerifyNow®

Aspirin Assay
P2Y12 Assay
IIb / IIIa Assay

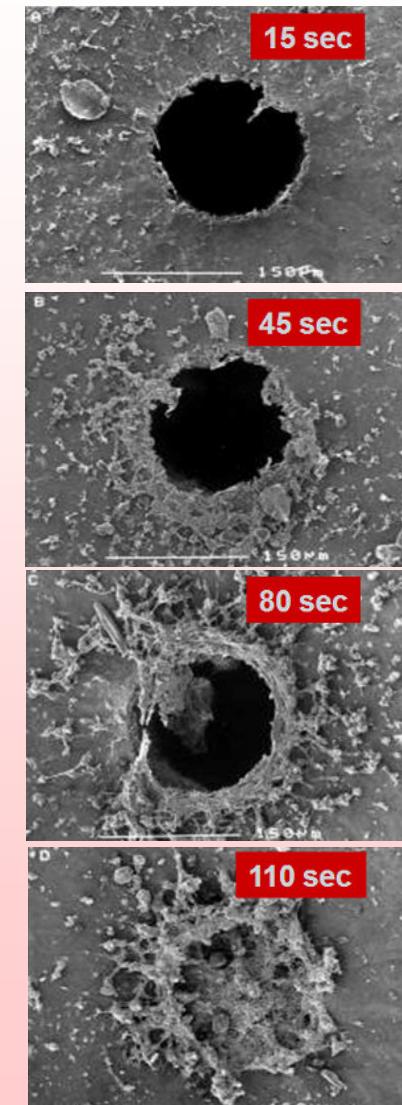
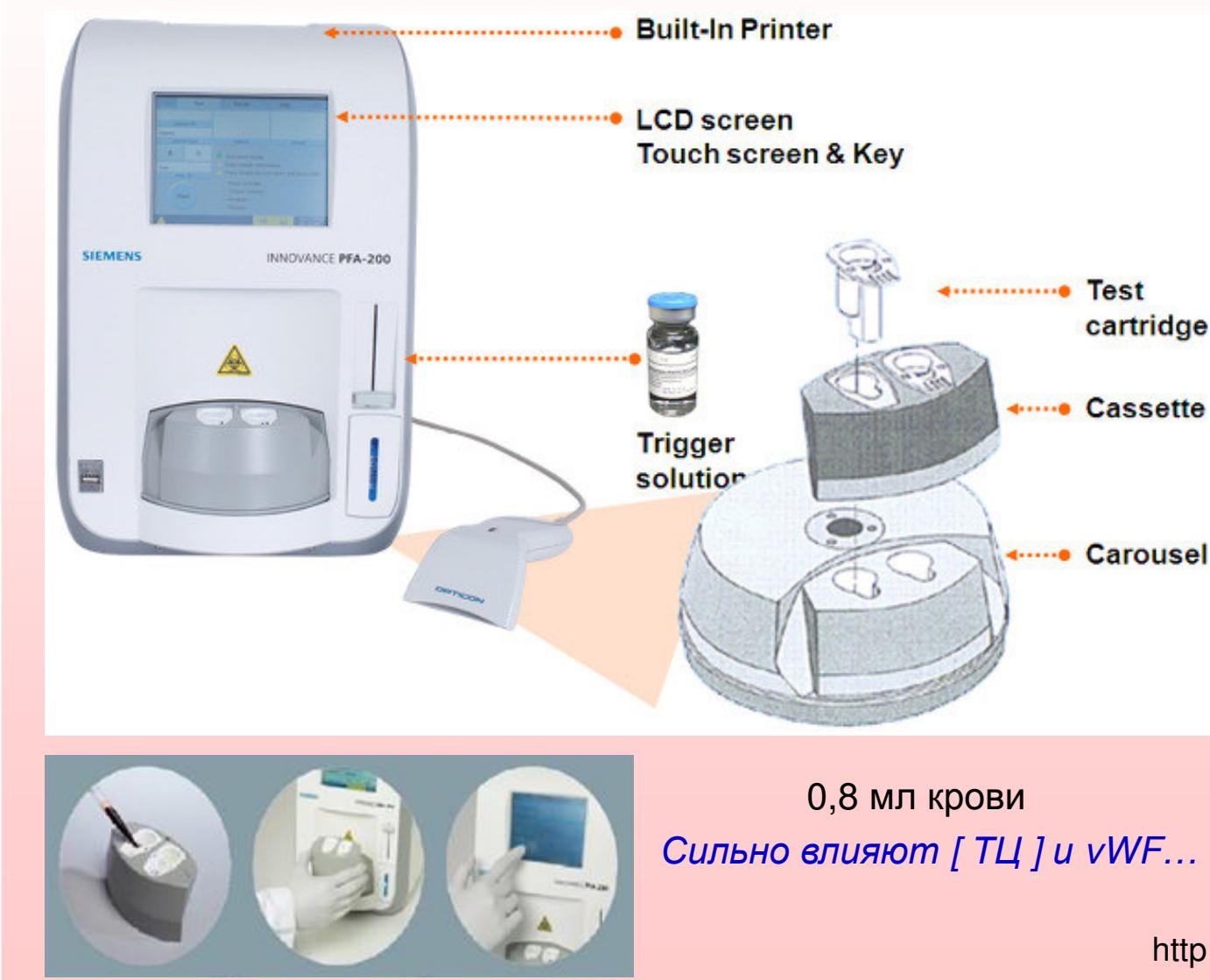


MULTIPLATE

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



Platelet function analyzer PFA-200



Тесты лабораторной оценки гемостаза

Рекомендации Всероссийской Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.В.Шмидта – Б.А.Кудряшова, 2011 г (пересмотр).

Оценочные (скрининговые) тесты – лаборатории первичного звена

Количество тромбоцитов, время кровотечения (только при подготовке к операциям на ЛОР-органах у детей, при геморрагиях и подозрении на недостаток гемостаза),
АЧТВ, ПВ (МНО), уровень фибриногена, D-димер

Дополнительные тесты

При кровоточивости	При артер. / венозн. тромбозах
Время кровотечения Кол-во ТЦ, индуцированная агрегация ТЦ Фактор Виллебранда (активность и АГ) АЧТВ, ПВ, фибриноген Факторы VIII, IX и др., их ингибиторы Лизис эзглобулинов Микс-пробы с РНП и дефиц. плазмами	Количество тромбоцитов АТ III, ПрС, ПрS, аРС-резистентность Генетическое тестирование на мутации генов ф.V (Leiden) и протромбина D-димер, ф.VIII, vWF (антиген) Гомоцистеин (в динамике) Волчаночный АК (>2 раз, через 12 нед), АТ к β_2-ГП 1

Take home:

Важнейшие причины расстройств гемостаза

Кровоточивость

Дефекты ТЦ звена

Дефицит
плазменных
коагуляционных
факторов и vWF

Действие
антикоагулянтов

Нарушение
сосудистой
стенки

Гиперактивный
фибринолиз



Тромбозы

Избыток и/или
гиперактивность
плазменных
факторов

Дефицит первич-
ных антикоагулян-
тов (AT III, ПрС)

Повреждение
тканей (включая
хирургические
вмешательства)

Обездвиженность

Онкология



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ !**

alex_gilm @ mail.ru