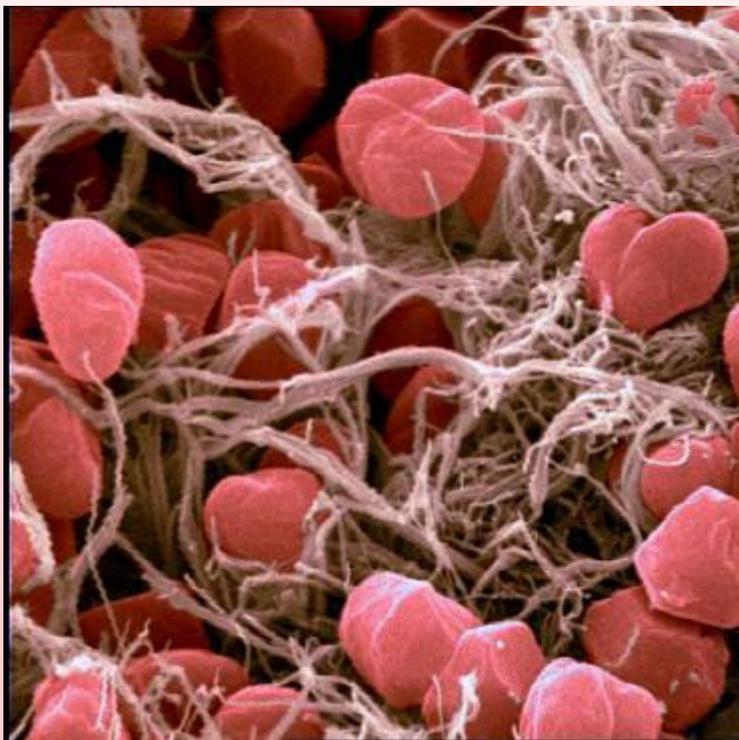


Современные возможности оценки состояния гемостаза и контроля анти тромботической терапии



*Гильманов
Александр Жанович*

*Кафедра лабораторной диагностики
Института дополнительного
профессионального 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**.
- **Учесть действие вводимых лекарств (гепарина)**; **после инфузии** выждать не менее 1 ч (если возможно).

-
-
- Взятую **кровь в закрытой пробирке** как можно быстрее **отцентрифугировать для получения плазмы** (1 ч; для ПВ – до 24 ч).
 - Плазму во вторичной пробирке **хранить при комнатной t°** до 4 ч, иначе – заморозить.

Недобор крови → избыток цитрата, замедление свертывания

Взятие крови «на гемостаз»



- **Максимально аккуратная венепункция** с минимальной травматизацией стенок сосуда, жгут – не более 1 мин ! Нужен 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 !**
- **Кровь не должна забираться шприцем** (активация ТЦ и коагуляционных реакций + гемолиз)
- **Минимальный контакт** крови с металлическими / стеклянными / поверхностями и поврежденными тканями:
 - **острая силиконированная игла** достаточного диаметра,
 - **пластиковые пробирки с р-ром цитрата натрия 3,2% / 3,8%**

Стабильность анализов при исследовании гемостаза



- **АЧТВ, отдельные факторы** – до 2-4 час при комнатной t° (при гепаринотерапии – до 1 час, СТАД – до 4 час)
 - **Тромбоциты** – до 2-4 час при комнатной t° . Не охлаждать!
 - **D-димер** в цитратной и гепарин. плазме – 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-флюоридной плазме, **антикардиолипиновые антитела** в сыворотке - не менее суток при комн. t°
-
- **Замораживание** – только плазма без ТЦ, при $(-20) - (-70)^{\circ}\text{C}$.
 - **Хранение в замороженном виде** – до 4 нед при -20°C и ниже.
 - **Перед исследованием** – быстрое размораживание при 37°C
 - **Исследование** - в течение 1 ч после размораживания

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:

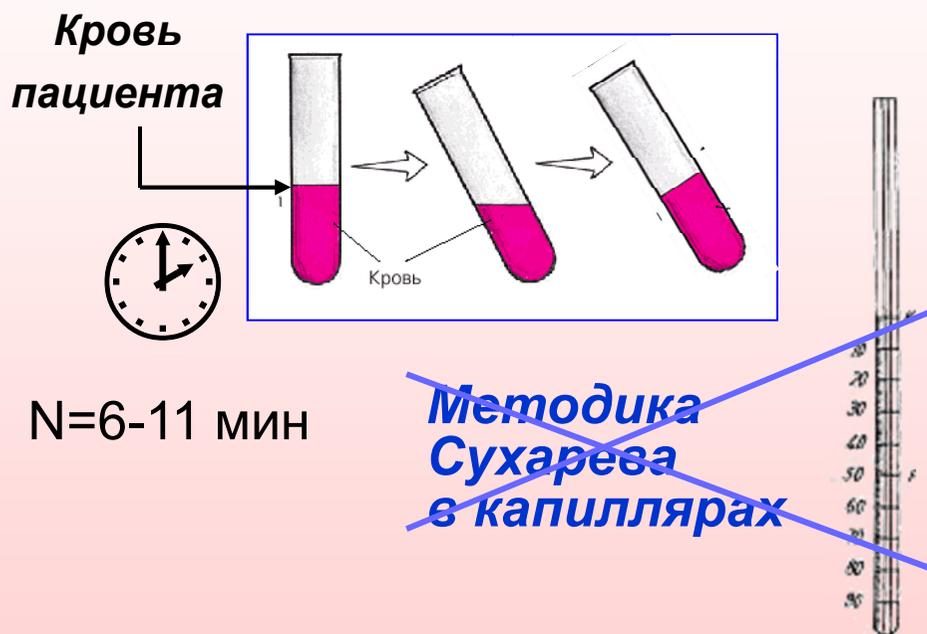
- 1. Провести глобальный тест гемостаза –**
ВСК / ВАС, тромбоэластография...
- экспресс-исследование
 - 2. Оценить тромбоцитарное звено гемостаза**
(время кровотечения, количество и агрегация ТЦ)
 - 3. Оценить коагуляционное звено гемостаза**
(АЧТВ, ПВ / ПО / МНО, фибриноген / ТВ, отдельные факторы,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

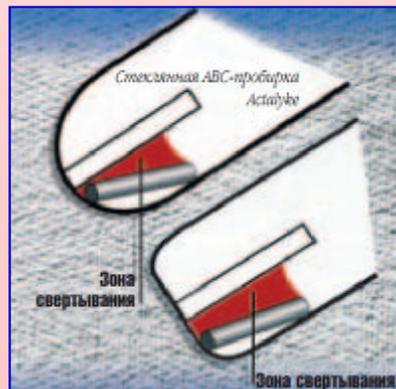
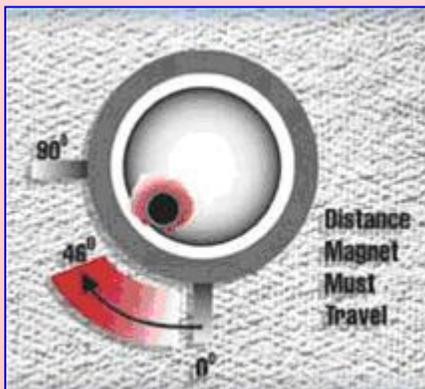
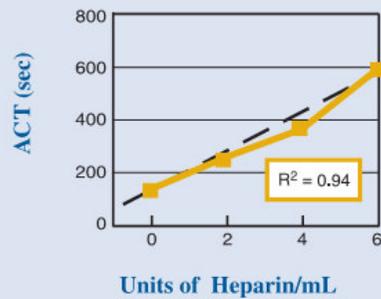
Стандартизация (-), контроль (-), разброс результатов (+)

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

Hemochron (ITC)



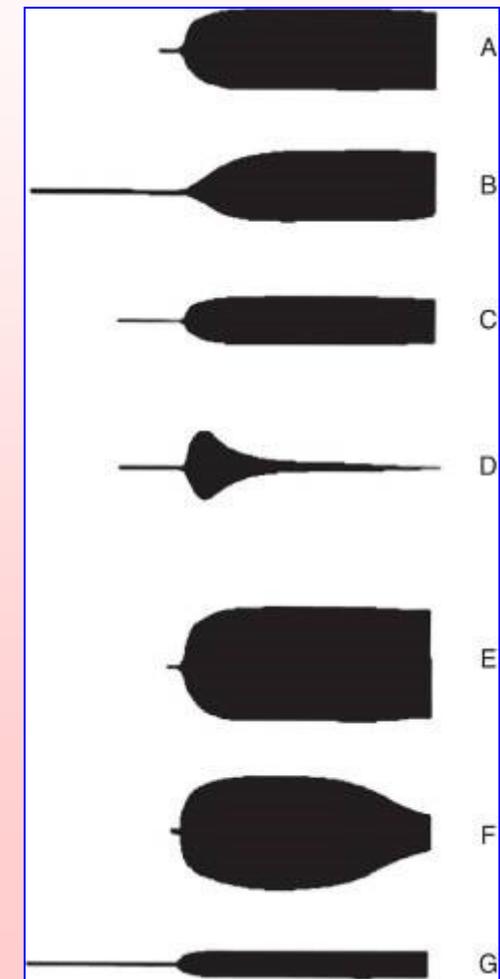
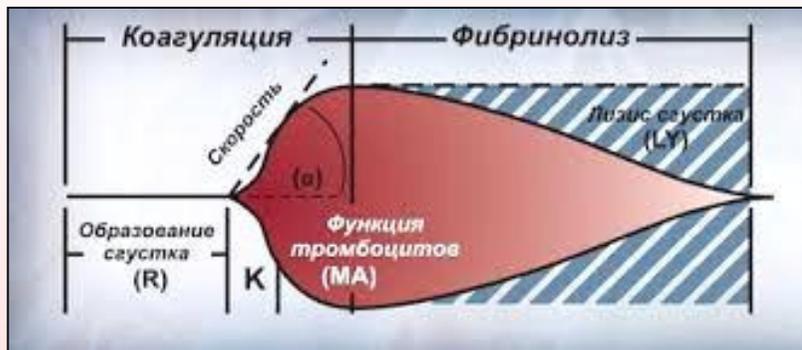
Heparin Linearity - MAX-ACT



Actalyke (Helena)

Тромбоэластометрия / ТЭГ

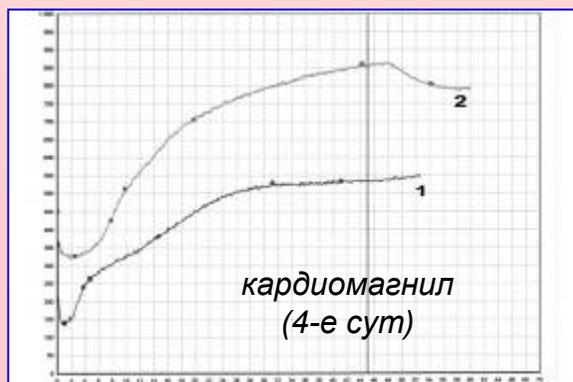
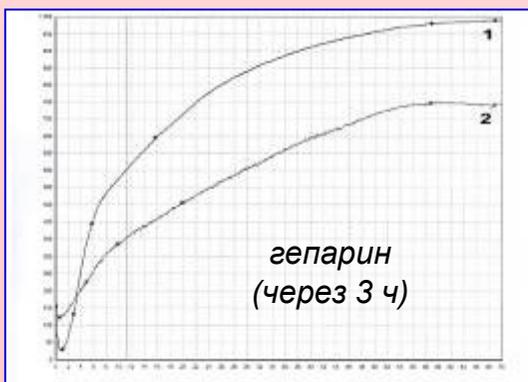
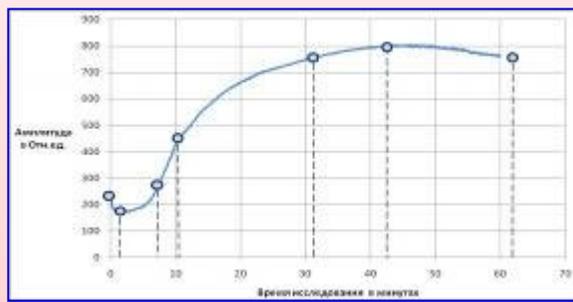
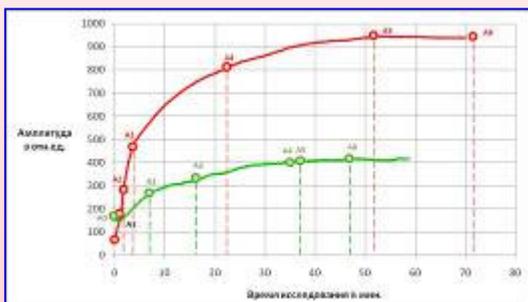
Измерение механических характеристик фибринового сгустка цельной крови в процессе образования и лизиса



**Время исследования –
15-20 мин**

**Стандартизация (+/-)
Контрольный
материал (-)**

Пьезокоагулография - АРП-01М «Меднорд»



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.

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 !!!

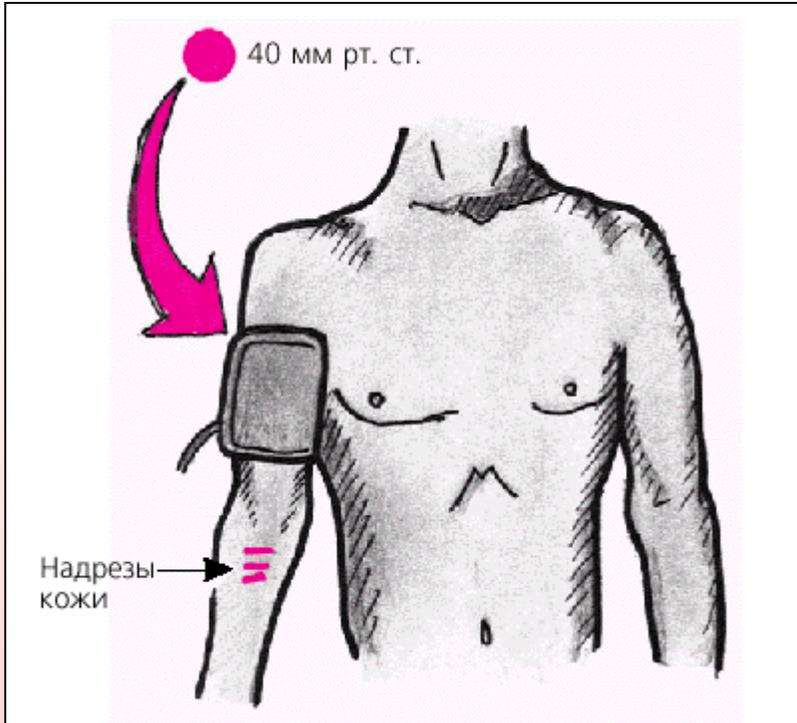
- ❖ **Активность тромбоцитов** – по спонтанной / индуцированной агрегации.
-

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.



**Simplet 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 $50 \times 10^9/\text{л}$).

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 реалын = 1-2% - важно для оценки динамики количества ТЦ.



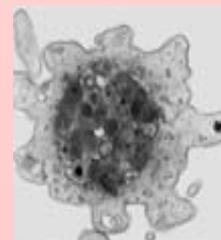
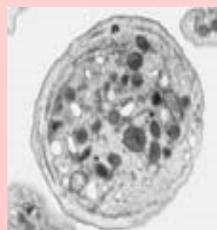
Тромбоцитопения

Наиболее частая причина кровотечений.

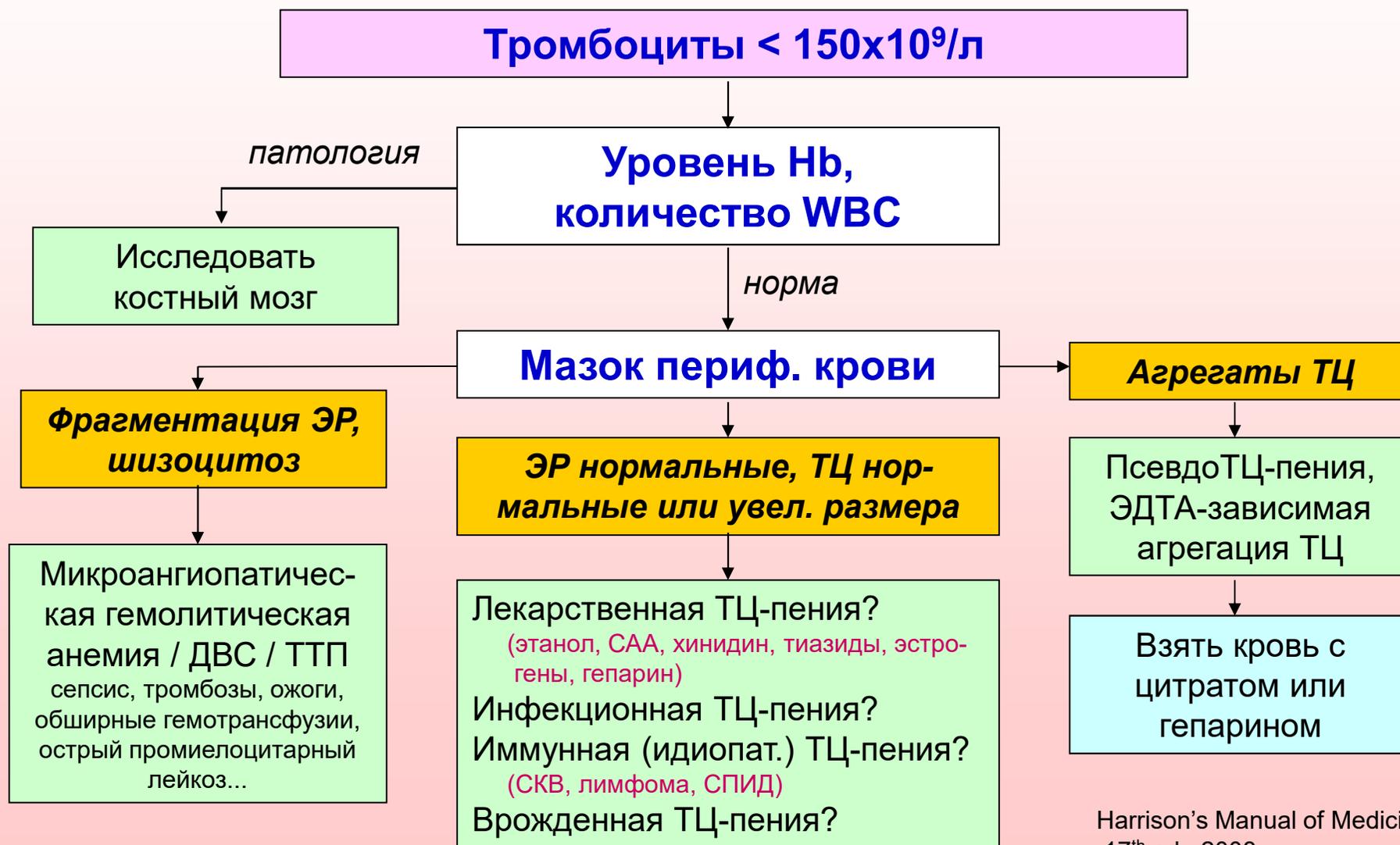
- ❖ **ТЦ < $100 \times 10^9/\text{л}$** => возможно удлинение времени кровотечения и излишняя кровопотеря при хирургических вмешательствах

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).

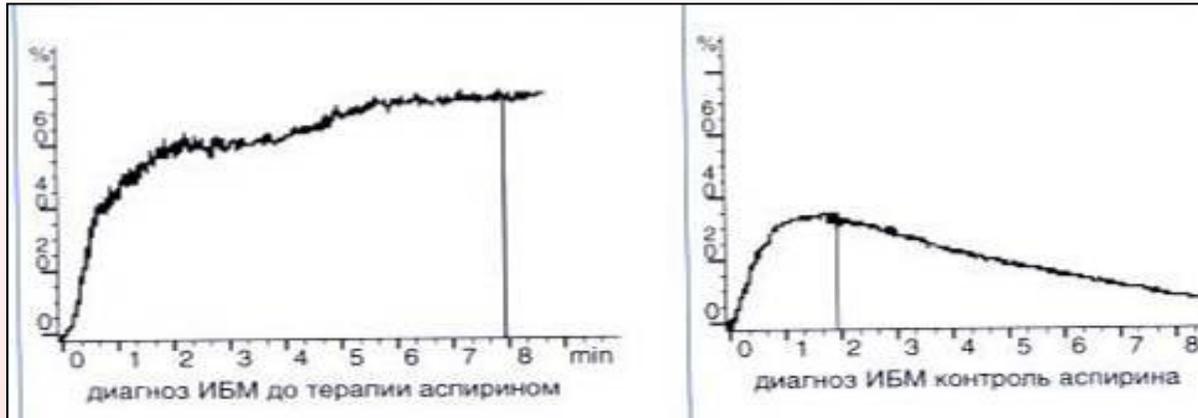


Алгоритм лабораторного исследования при тромбоцитопении



Агрегация тромбоцитов

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



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.

BIOLA-230 LA



CHRONO-LOG



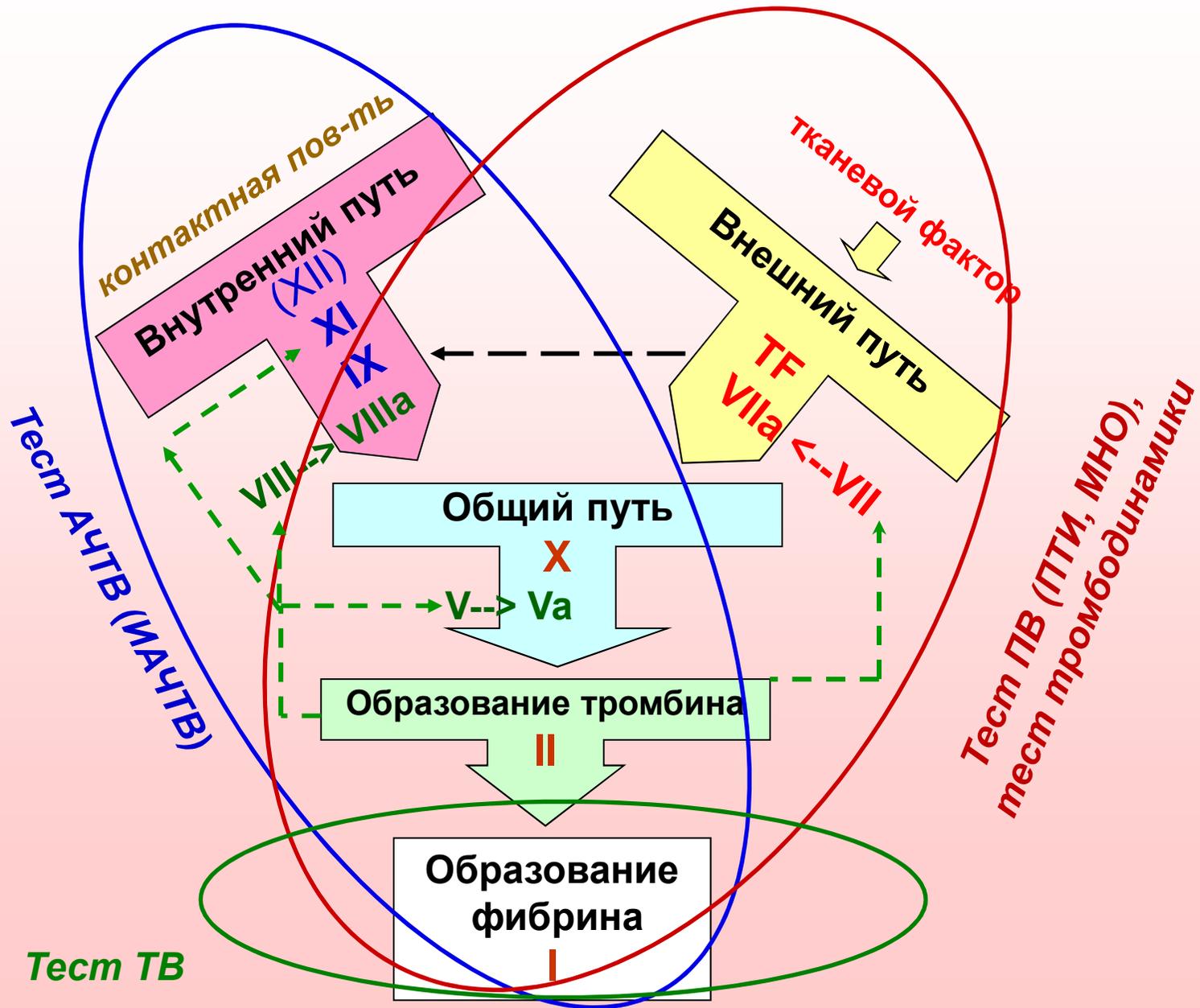
AT-02



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.)
-

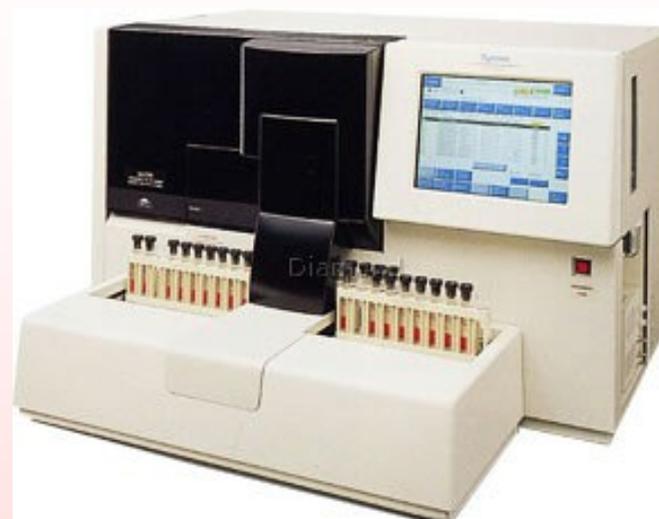
Плазменный гемостаз



Автоматизация исследования гемостаза (коагулометры-автоматы)



Sysmex 500 серии



Sysmex CA-1500



ACL 9000 и выше



STA compact

Коагулометры-автоматы



Thrombolyzer



DESTINY PLUS



Maxmat PL Coag
(MaxMat, Франция)



Коагулометры-полуавтоматы



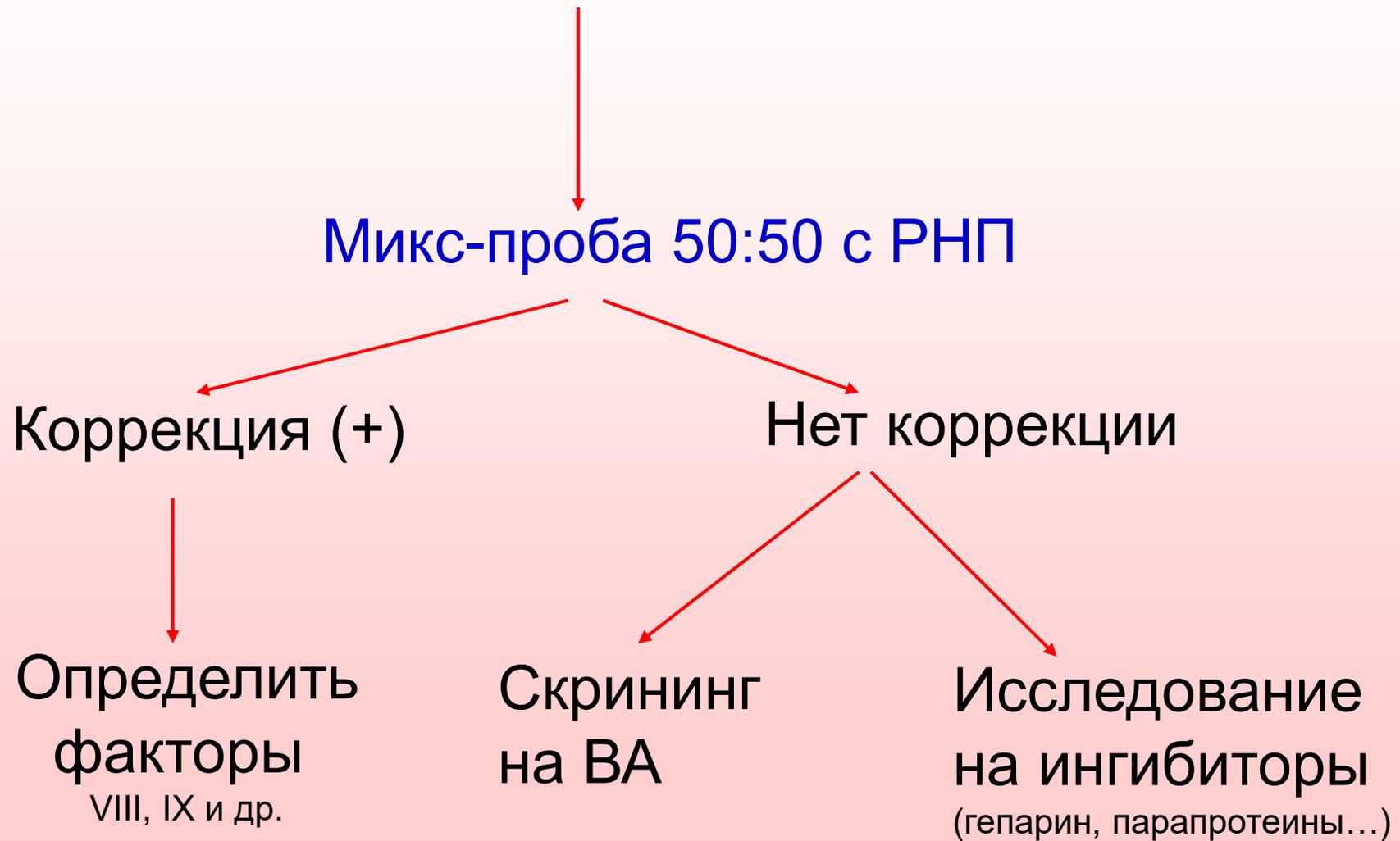
Тесты ПВ и АЧТВ при кровоточивости

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

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

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) Дисфибриногемии Дефицит ф. II, ф. V, ф. X	ДВС крови Массивные трансфузии Тяжелая патология печени Недост. факторов (амилоидоз ПЧ)
Норма	Норма	<u>Умеренная недостаточность факторов</u> 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

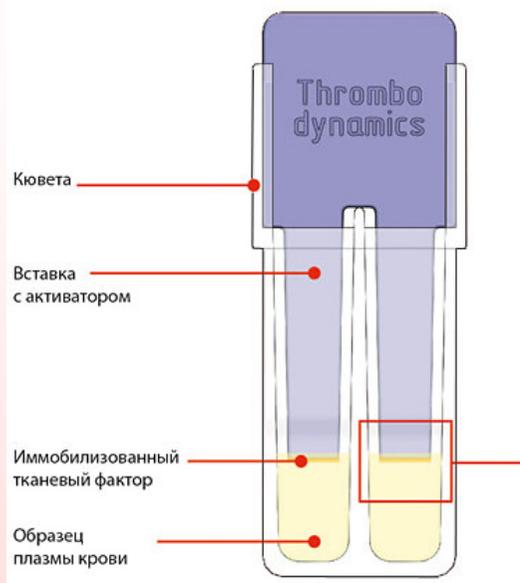
Тромбиновое время (ТВ)

«Фибриноген + антитромбины»

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

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

Тромбодинамика – ГЕМАКОР (плазменный гемостаз)



Регистратор Тромбодинамики Т-2



Thrombodynamics Analyser
ИССЛЕДОВАНИЕ ТРОМБОДИНАМИКИ

Пациент: 17.10.2013 12:07

Возраст: М/Ж:

Лечащий врач: Ф.И.О., отделение:
Диагноз: панкреонекроз, сепсис
Лекарственная терапия:

параметры роста сгустка	ед. измерения	обозначения	показание пациента	норма
Скорость	мм/мин	V'	58	20 - 29
Задержка роста	мин	Plag	1,6	0,4 - 1,5
Минимальная скорость	мм/мин	V''	55	38 - 56
Стабилизированная скорость	мм/мин	V'''	58	20 - 29
Размер сгустка через 30 мин	мм	CS	5,678	800 - 1200
Плотность	условн.ед.	D	1,5293	19000 - 32000
Разделение спонтанных	мм/ч	Sp	25	отсутствует

Результаты: **Площадь спонтанного сгустка, %**

Фотографии сгустка:

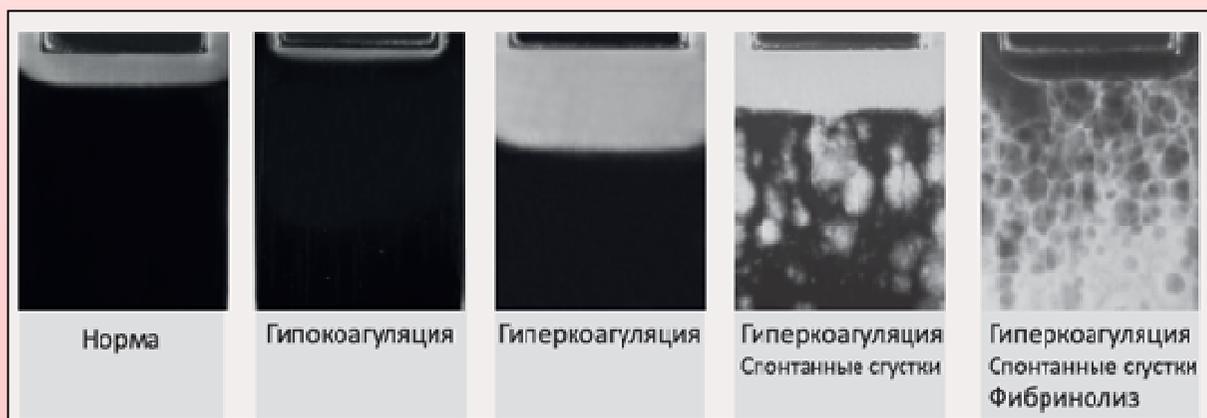
Техническая информация: исследование проведено

Комментарий: наблюдается состояние гиперкоагуляции и образование спонтанных сгустков

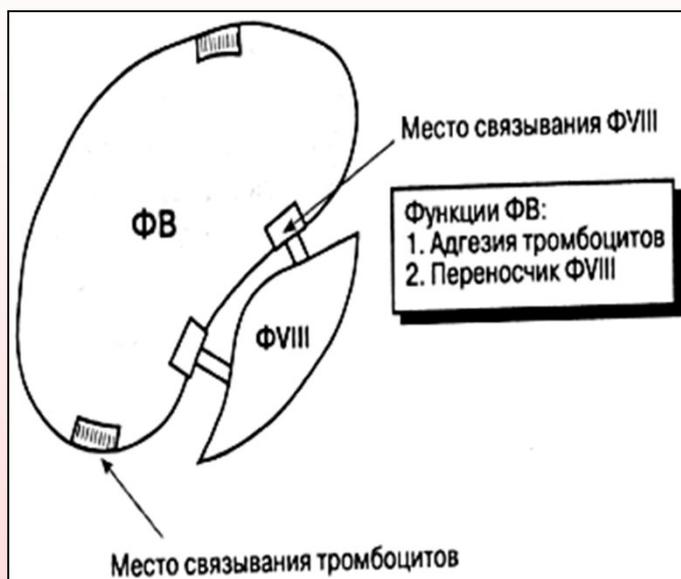
Исследование провел: Сидорова А.Б.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Интерпретация результатов теста возможна только квалифицированным специалистом
№/л: 160.01-11.04-38, версия ПО 2.7.4, алгоритм 1.32.016, отчет создан 17.10.2013 16:37:43

HEMACORE 0007"Гемакор" г. Москва, 4я улица П. Мятя, д.3
+7 (495) 258-23-38, www.hemacore.com



Лабораторные 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...
-

ИТОГ: лабораторные тесты при кровоточивости

Скрининг:

1. **Подсчет тромбоцитов** → исследование ТЦ-пенин
 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, 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**

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, НИТ, 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
Лейден-мутация гена фактора V (FVL) G1691A	3-15	× 8
Мутация гена протромбина G20210A	2-3	× 3
Мутация МТГФР * C577T	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?

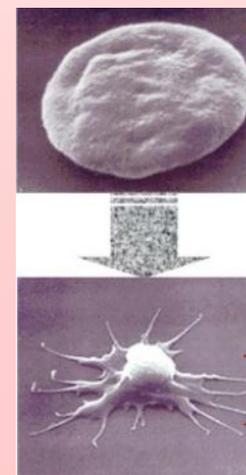
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ:

- 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

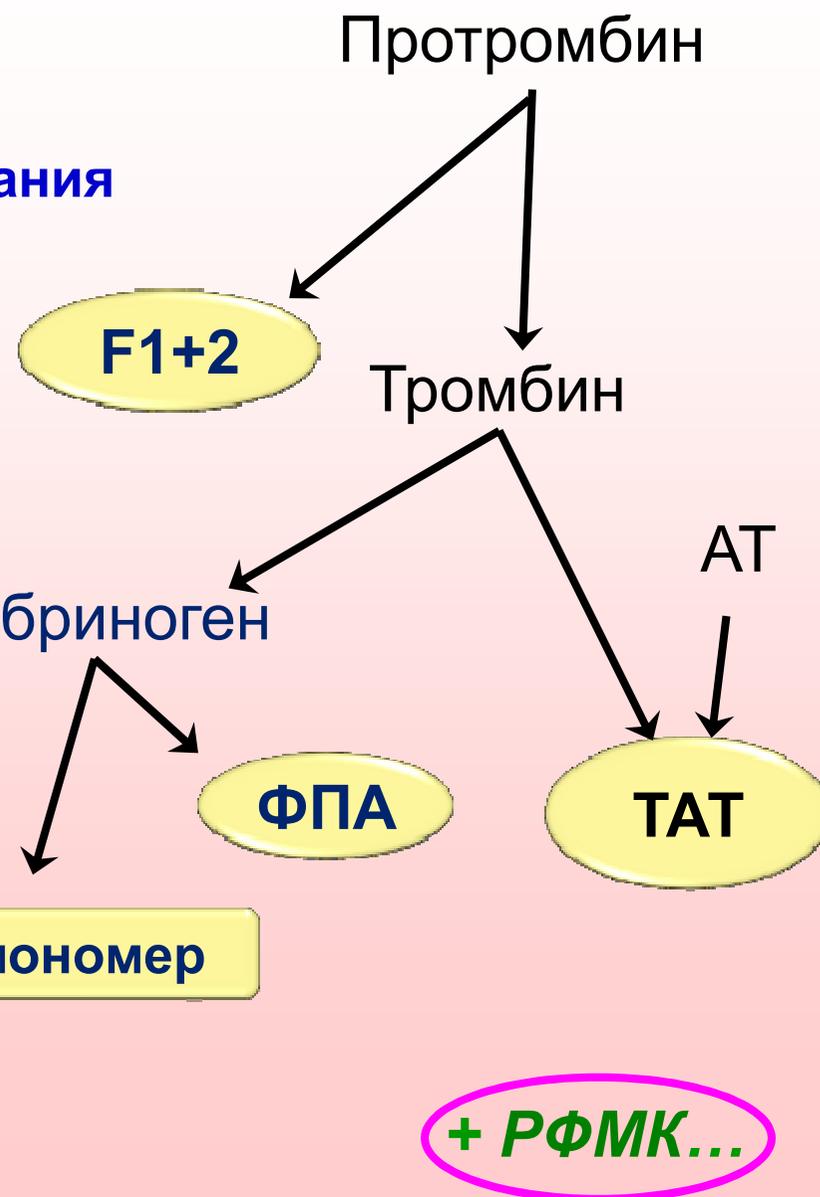
Непосредственно в момент образования сгустка

- Фибрин-мономеры
- Фибринопептид А

Поздний маркер



Фибрин

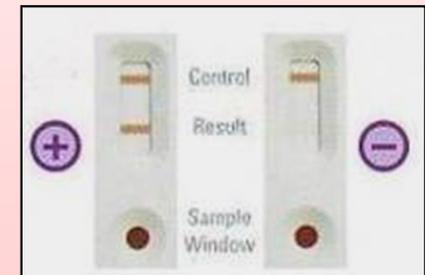


D-димер

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 мембраны ТЦ и ЭНТ :

- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания на ФЛ поверхности ТЦ (=> **гипокоагуляция**),
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ (=> **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 B₁₂, фолиевой кислоты, B₆
- 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, фето-плацентарная 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 (↑)

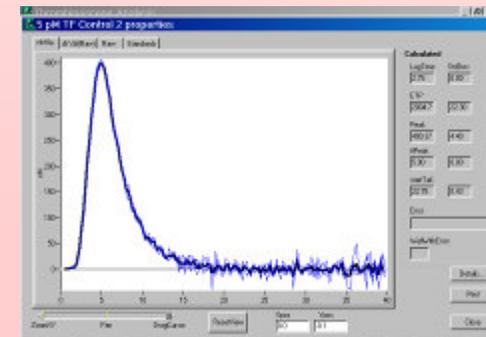
Перспективные тесты

Тромбодинамика

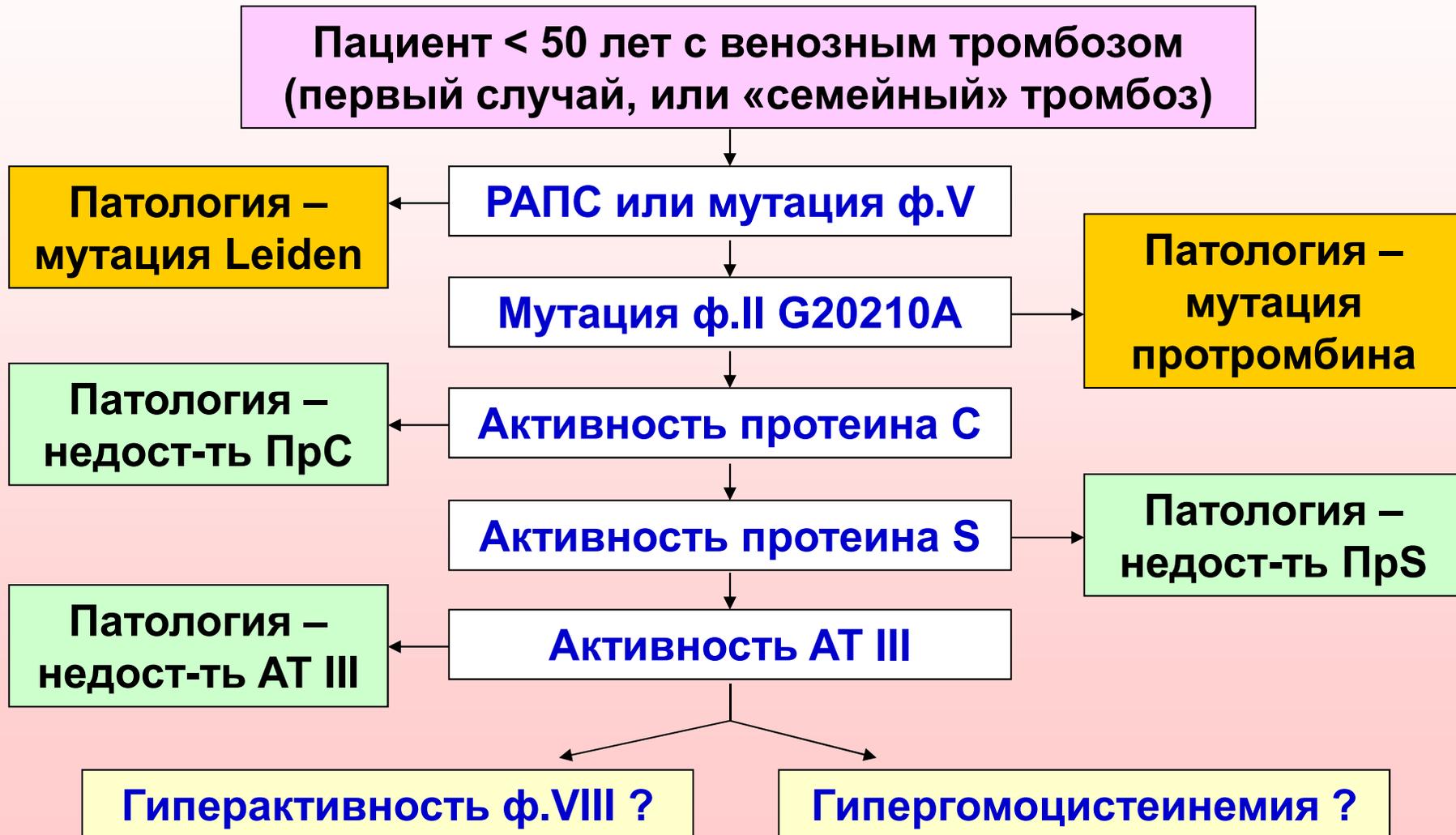
Активационная тромбозластометрия

Тест генерации тромбина (TGA) →

Тесты повреждения ЭНТ (tPA, PAI, vWF)



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



3

Лабораторные исследования при Д В С (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.

④

Лабораторное тестирование при приеме препаратов, влияющих на гемостаз

Основная цель: не допустить передозировки и геморрагических осложнений.

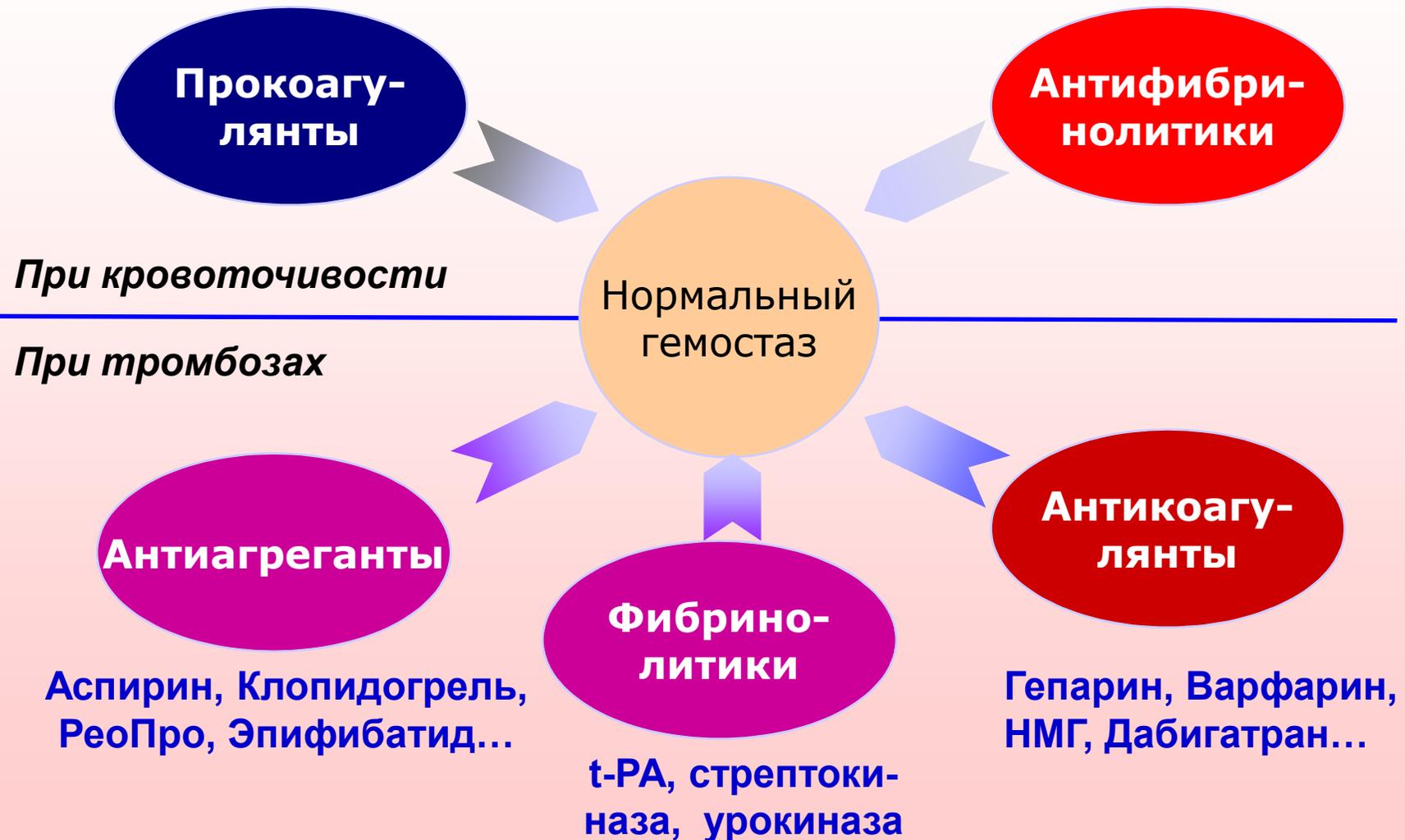
Дополнительная цель: оценить эффективность терапии.

Требования к методам мониторинга действия лекарств:

оперативность, доступность, информативность, стандартизация

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

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



Лабораторный контроль гепаринотерапии

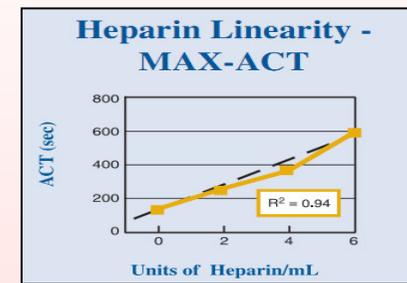
Гепарин связывается с БОФ, PF4, макрофагами и др., и его действующая концентрация может снижаться.

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 НГТ ! (до 3-5%; + анти-PF4)
5. АТ III (не менее 70% !), [K⁺] и остеоденситометрия (при длит. терапии)



Прямые ингибиторы тромбина (Лепирудин, Аргатробан; Дабигатран / Прадакса) – 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 (↓ D-димер, РФМК...), но не антикоагулянтное действие НМГ

Профилактическая доза НМГ (фиксирован.) – 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 выраженном 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)



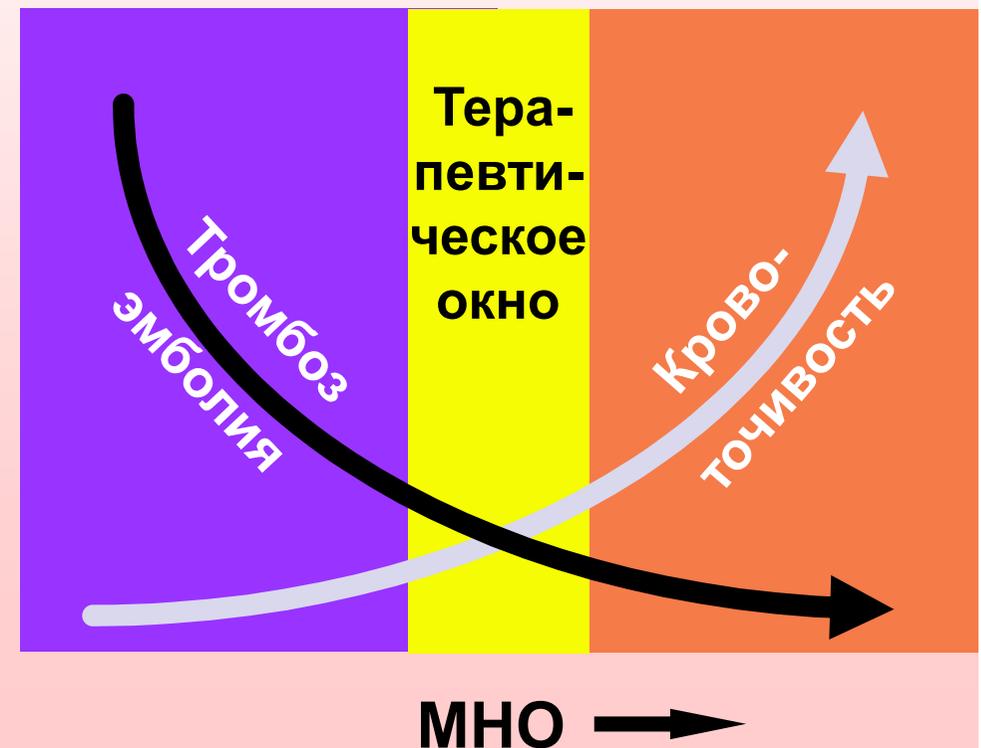
Эффективность препаратов:

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

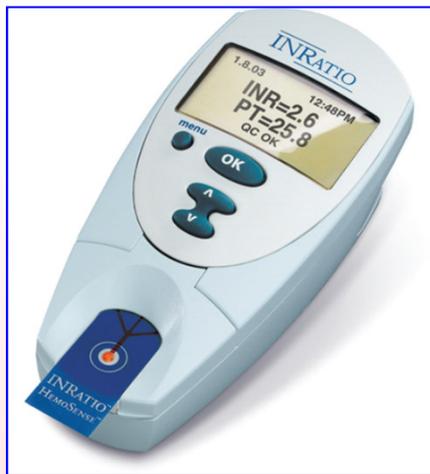


Дополнительно:

- АЧТВ (иАЧТВ ≤ 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.V)
- **Длительность взятия крови - не более 10-15 с**



CoaguCheck XS / Plus / Pro



Тест ПВ (МНО)

Контроль за лечением фибринолитическими препаратами

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

Эффективность препаратов:

- D-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, эписфибатид)*



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 **Platelet Mapping** на тромбозластометре
-

Импедансные РОС-агрегометры (на цельной крови)

VerifyNow®

**Aspirin Assay
P2Y12 Assay
IIb / IIIa Assay**

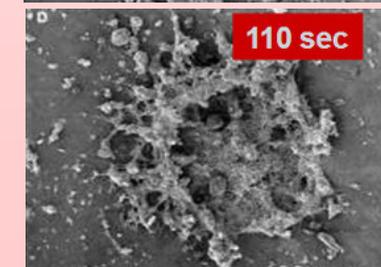
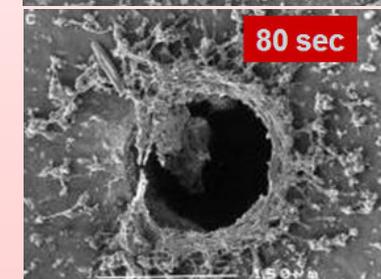
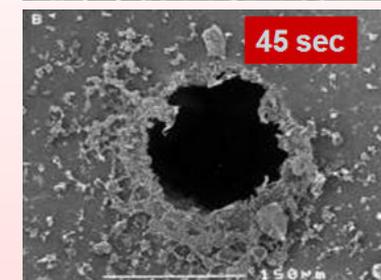
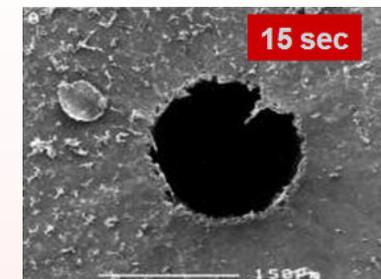
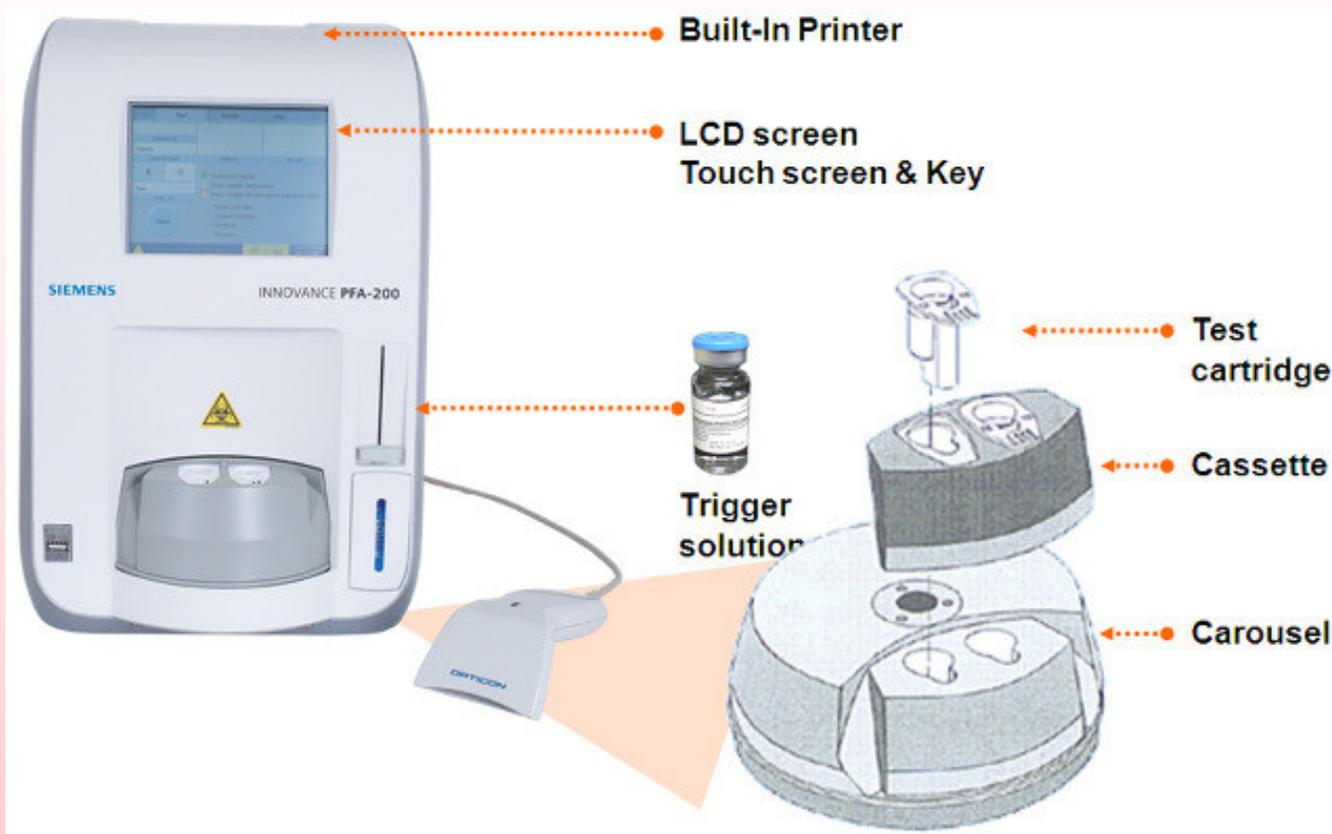


MULTIPLATE

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



Platelet function analyzer PFA-200



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

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 эуглобулинов 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 первичных антикоагулянтов (АТ III, ПрС)

Повреждение тканей (включая хирургические вмешательства)

Обездвиженность

Онкология



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ !**

alex_gilm @ mail.ru