



# Исследование гемостаза в клинике

Ст. преподаватель кафедры лабораторной  
диагностики ИДПО БГМУ, к.м.н.

**БИЛАЛОВ ФАНИЛЬ САЛИМОВИЧ**

# Преаналитический этап исследования гемостаза

- При исследовании 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 !
- **Без крайней необходимости 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.

Исключить или учесть действие вводимых лекарств;

**после инфузии** выждать не менее 1 ч (если возможно).

# Вакуумные пробирки для коагулологии



Цитрат – 3,2 % / 3,8 %

Обязательно правильное соотношение цитрат / кровь: 0,109 / 0,129

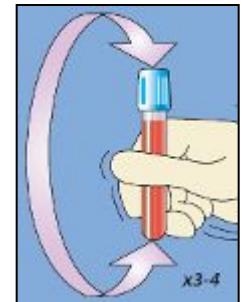
М

Недобор крови → избыток цитрата, замедление свертывания,

существенное (>10%) удлинение АЧТВ и ПВ.

гематокрит – от 25-30 до 55 %.

- ❖ 3-4 аккуратных переворачивания  
(**Энергичное перемешивание => активация ТЦ**).
- ❖ Нарушение температурного режима => **ГЕМОЛИЗ + АКТИВАЦИЯ ТЦ**



# Стабильность анализов при исследовании гемостаза



- АЧТВ, отдельные факторы – до 2-4 час (при гепаринотерапии – до 1 час) при комн.  $t^{\circ}$
- **Тромбоциты** – до 2-4 час при комн.  $t^{\circ}$ . **Не охлаждать!**
- D-димер в цитратной и гепарин. плазме – до 8 час. при комн.  $t^{\circ}$ .
- ПВ / МНО (плазма, цельная кровь) – до 24 час только при комн.  $t^{\circ}$ .
- 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.  $t^{\circ}$ .

# Что может наблюдаться у пациента?

1. **Наклонность к кровотечениям** (в том числе у родственников, носовые, маточные, кишечные и т.д.)
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)

## Для чего исследовать гемостаз ?

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

---

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

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА, влияющий на показатели гемостаза

- **Новорожденные**: содержание витамин К-зависимых факторов свертывания крови снижено и достигает уровня взрослых только 6 мес. возрасту
- Для **беременных** характерно повышение концентраций фактора VIII, фактора Виллебранда, фибриногена, Д-димеров и снижение активности протеина S и числа тромбоцитов,

# СТАТУС ПАЦИЕНТА, влияющий на показатели гемостаза

- - **высокое содержание в крови билирубина** или **липидов** вследствие повышения «мутности» плазмы может изменять значения показателей гемостаза (пациенты с синдромом Жильбера, дислипидемией, гемолитической болезнью, гепатиты)
- - наличие в крови **антител к гликопротеинам тромбоцитов** приводит к их снижению в ОАК (МЕНЕЕ 150 ТЫС.)
- - при наличии у пациента **криоглобулинов** приводит к снижению количества тромбоцитов и лейкоцитов



# Гемостаз



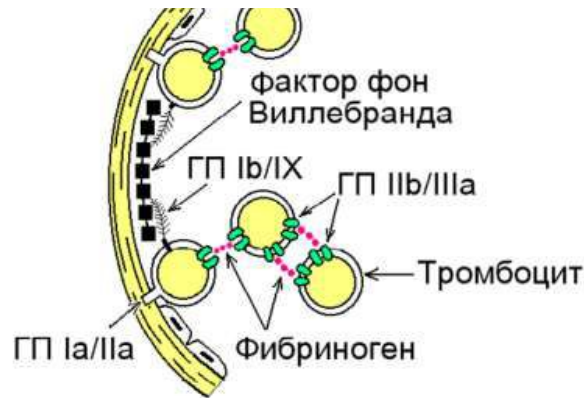
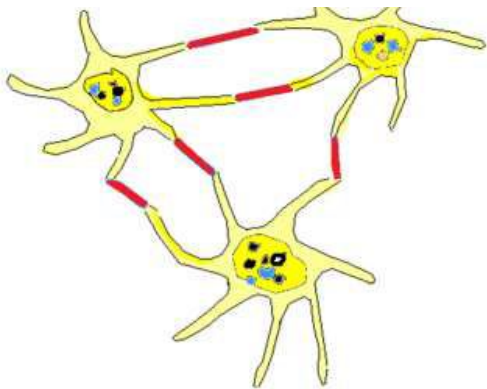
Поддержка крови в жидком состоянии крови, обеспечение трофики тканей

Остановка кровотечения при повреждении сосудистой стенки

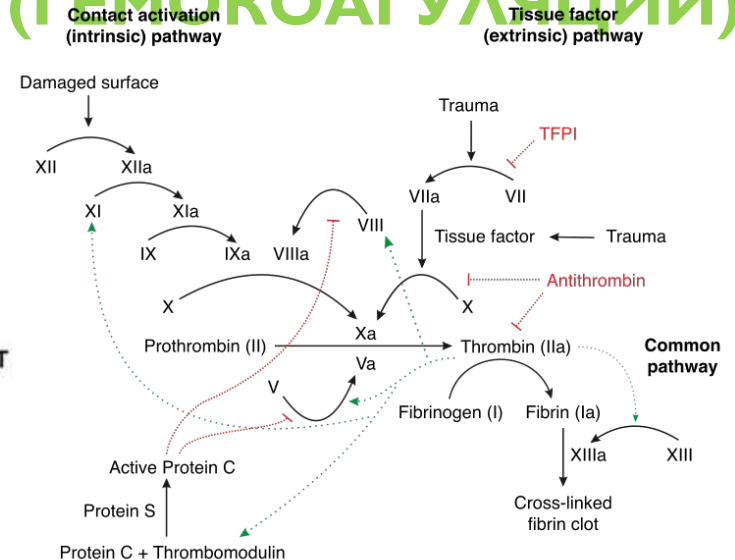
# Тромбообразование

- Тромбообразование происходит при участии двух основных процессов:

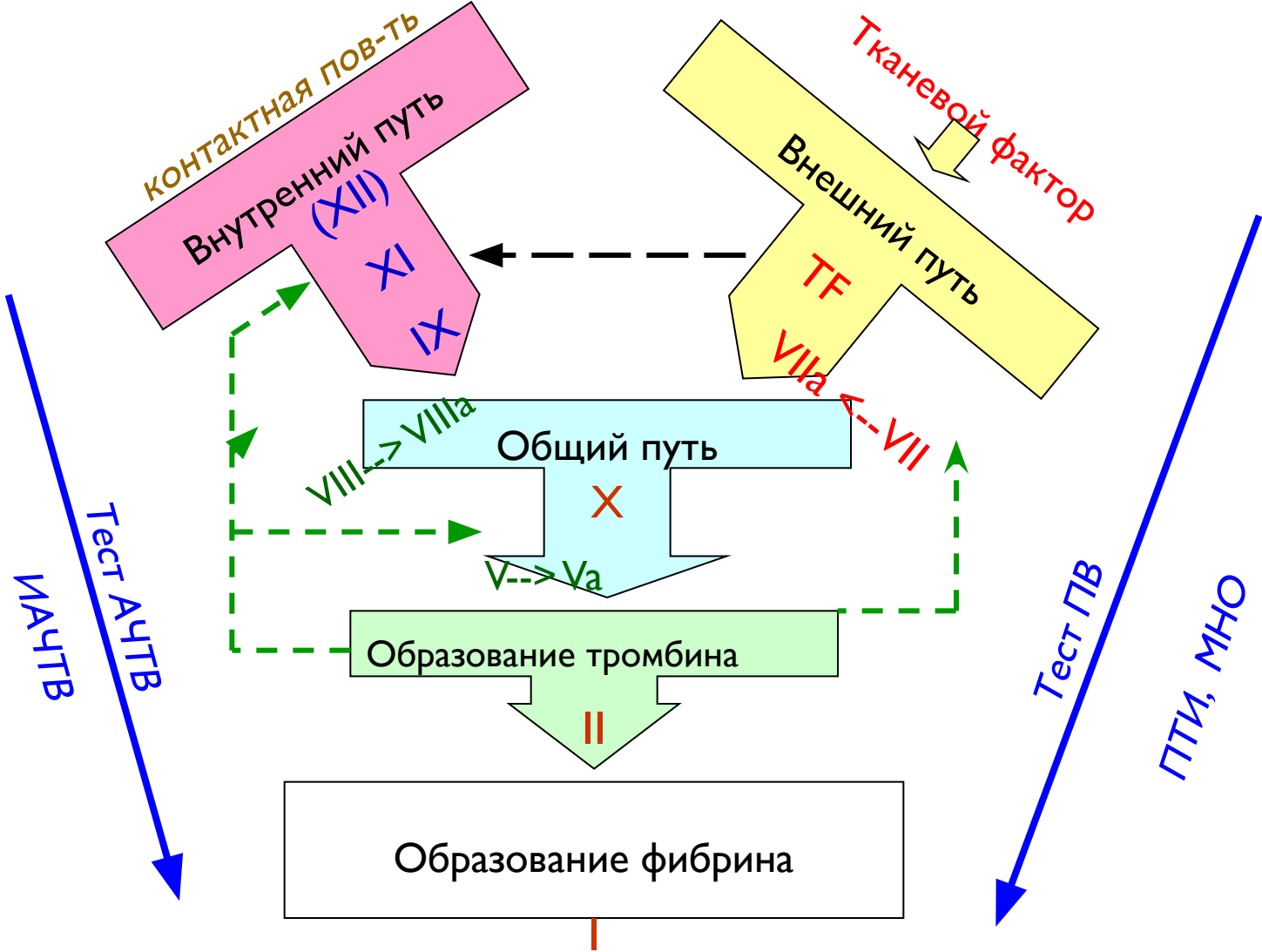
## АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ



## СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ)



# Плазменный гемостаз



# АЧТВ

- Данный тест является скрининговым для оценки внутреннего звена свертывания плазмы крови, чувствителен к дефициту всех факторов свертывания крови (исключение ф. VII), к гепарину, к специфическим ингибиторам (антитела к факторам VIII и IX) и неспецифическим ингибиторам (волчаночный антикоагулянт)

# Укорочение АЧТВ (гиперкоагуляция по АЧТВ)

- Норма 0,8-1,2 Ед
- - активация внутреннего звена гемостаза (гиперкоагуляция)
- - гиперкоагуляционный синдром
- - ДВС – синдром (фаза гиперкоагуляции)

# Удлинение АЧТВ (гипокоагуляция по АЧТВ)

- **Клиника - кровоточивости**

- - дефицит ф. VIII – гемофилия А
- - дефицит ф. IX – гемофилия В
- - дефицит ф. XI и XII (ПВ в норме)
- - гепаринотерапия
- - прием пероральных непрямых антикоагулянтов (ПВ удлинение)

# Протромбиновое время (ПВ)

- Данный тест применяют для оценки нарушений активности факторов внешнего пути свертывания.
- - **оценка функций печени**
- - **мониторинг лечения непрямыми антикоагулянтами (варфарин)**

# Укорочение ПВ (гиперкоагуляция по ПВ)

- - гиперкоагуляционный синдром (по внешнему пути)
- - ДВС – синдром (фаза гиперкоагуляции)



# Удлинение ПВ (гипокоагуляция по ПВ)

- - дефицит или аномалия ф. VII, II, V, X
- - прием пероральных непрямых антикоагулянтов (варфарин)
- - гепаринотерапия (умеренное удлинение ПВ)
- - заболевания печени
- - ДВС-синдром (фаза гипокоагуляции)

# Тромбиновое время (ТВ)

- Данный тест характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина.

# Укорочение ТВ (гиперкоагуляция по ТВ)

- - гиперкоагуляционный синдром
- - ДВС – синдром (фаза гиперкоагуляции)
- - гиперфибриногенемия (избыток фибриногена)

# Удлинение ТВ (гипокоагуляция по ТВ)

- - гепаринотерапия
- - Активация фибринолиза (ДВС-синдром, фибринолитическая терапия, заболевания печени, поджелудочной железы) параллельно наблюдается повышение РФМК, Д-димеров
- - гипофибриногемия – если уровень ФБ ниже 1,0 г/л – подтверждается тестом на определение фибриногена

# Фибриноген (норма 2-4 г/л)

- - Маркер состояния системы гемостаза
- - Умеренный маркер острого воспаления
- «Классически» при **гиперкоагуляционном синдроме** наблюдается: ↑ фибриноген
- ↓ АЧТВ, ПВ, ТВ

# Повышение концентрации фибриногена (более 4,0 г/л)

- - инфекционные, воспалительные, аутоиммунные процессы
- - активация внутрисосудистого свертывания крови (тромбозы, тромбоэмболии, ДВС-синдром – фаза гиперкоагуляции)
- - **нормально протекающая беременность**

# РФМК

- Растворимые фибрин-мономерные комплексы – продукты деградации **ФИБРИНОГЕНА/ФИБРИНА** (норма до 4 мг). Коррелирует с уровнем фибриногена (**исключение ДВС-синдром**)
- **Повышение:**
  - - гиперкоагуляционный синдром
  - - ДВС-синдром
  - - аутоиммунные заболевания
  - - **нормально протекающая беременность**

# Д-димеры

- Это продукты деградации **ФИБРИНА**, образующиеся в результате лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых фибринолитиков.
- **Повышение:**
- Активация свертывания крови (гиперкоагуляционный синдром - тромбозы, тромбоземболии, ДВС-синдром)
- **нормально протекающая беременность**





**1**

## **Лабораторные тесты при кровоточивости**

## Определение характера кровоточивости по клиническим проявлениям

| Клинические проявления  | Характер кровоточивости   |  |
|---|---|--|
|   | Коагуляционный  | Капиллярный  |
| Гематомы (синяки)   | Большие   | Небольшие поверхностные  |
| Гемартрозы  | Часто встречаются у тяжело больных как основной признак   | Не характерны  |
| Петехии   | Отсутствуют   | Типичные проявления  |
| Носовые кровотечения  | Редко   | Часто как основной вид кровотечений  |
| Кровотечения при поверхностных травмах (порезах, ссадинах, царапинах) | Отсутствуют   | Длительные   |
| Кровотечения после экстракции зуба                                    | Начинаются через несколько часов после операции и не останавливаются даже после тампонады лунки                   | Начинаются сразу после операции и обычно останавливаются после тампонады лунки |
| Послеоперационные кровотечения  | Поздние, с образованием гематом   | Кровотечения в основном во время операции                                      |
| Характерные проявления при умеренной кровоточивости                   | Большие гематомы после тупых травм и опасные кровотечения после ранений с повреждением кожных покровов и операций | Носовые и маточные кровотечения  |

# Функции какого звена нарушены?

- Коагуляционный тип кровоточивости
- Нарушения плазменно-коагуляционного звена

Капиллярный тип  
кровоточивости

Нарушения механизмов  
сосудисто-  
тромбоцитарного звена

Поздние кровотечения характерны для коагулопатий, обусловленных дефектом плазменных факторов свертывания. **ОНИ ВОЗНИКАЮТ ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО ЧАСОВ ИЛИ СУТОК ПОСЛЕ**

**ТРАВМЫ.**

Грашина И.И., к.м.н.,  
Карпищенко А.И., проф.

**КРОВОТЕЧЕНИЯ НАЧИНАЮТСЯ ОБЫЧНО СРАЗУ ПОСЛЕ ТРАВМЫ (РАННИЕ)** вследствие несостоятельности образования первичного тромбоцитарного тромба.

# При склонности к кровоточивости МОЖНО:

1. Провести глобальный тест гемостаза - ВСК, АВС, тромбоэластометрия, тромбодинамика  
*- экспресс-исследование, необязательный тест*
2. Оценить тромбоцитарное звено гемостаза
3. Оценить коагуляционное звено гемостаза  
(АЧТВ, ПВ / ПО / МНО, фибриноген / ТВ)

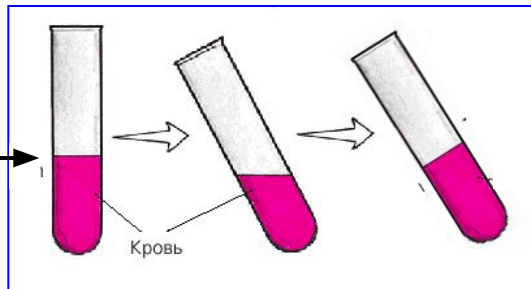


# Время свертывания цельной крови (ВСК)

Тест по Ли-Уайту:

в стеклянной пробирке при комн. температуре – 6-11 мин.

Кровь  
пациента



~~Методика  
Сухарева  
в капиллярах~~

Стандарты (-)      контроли  
(-)      разброс результатов  
(+)

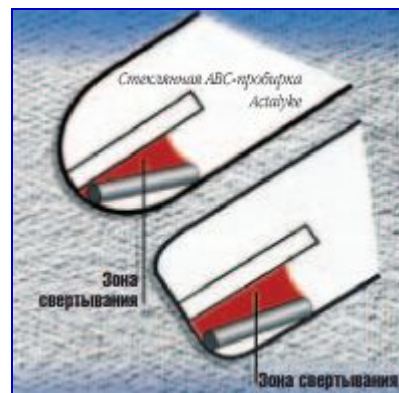
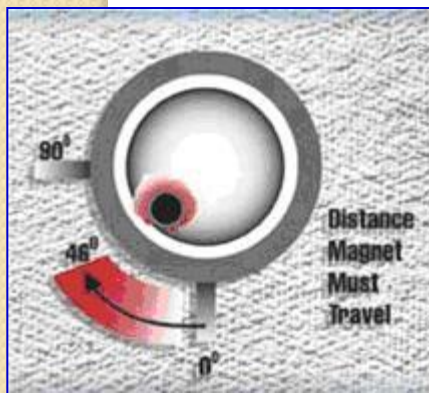
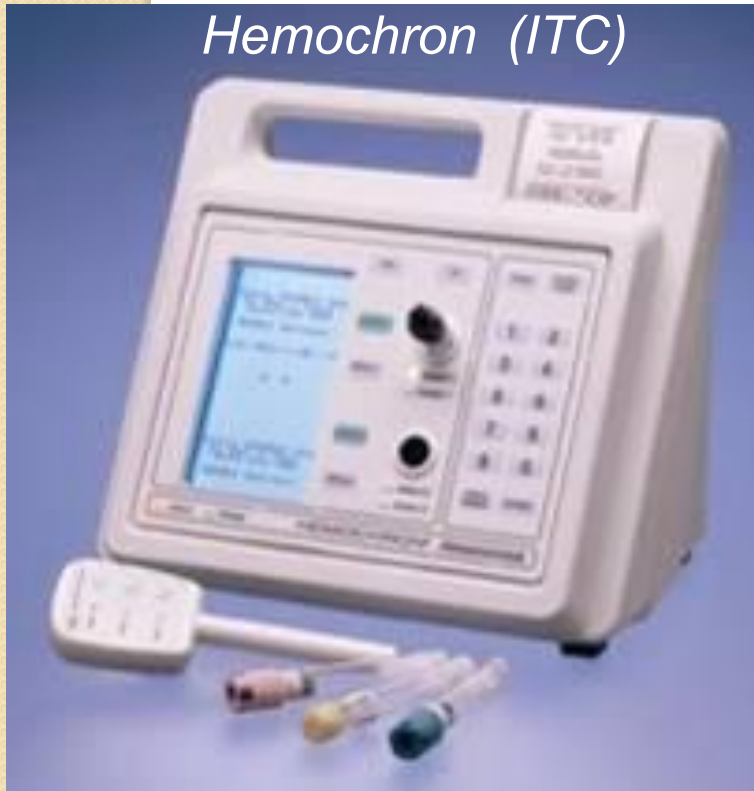


Основное применение теста ВСК –  
экспресс-диагностика грубых  
нарушений гемостаза вне КДЛ.

Активированное время  
свертывания крови  
(АВС, ВСКа, АСТ) -  
интраоперационный  
мониторинг гемостаза на  
экспресс-анализаторах  
(при работе на АИК).

# Экспресс-коагулометры для определения АСТ

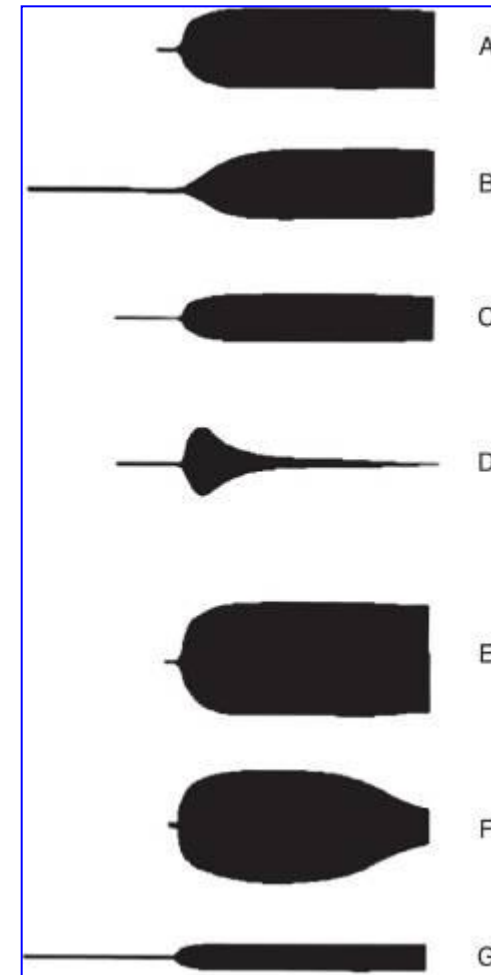
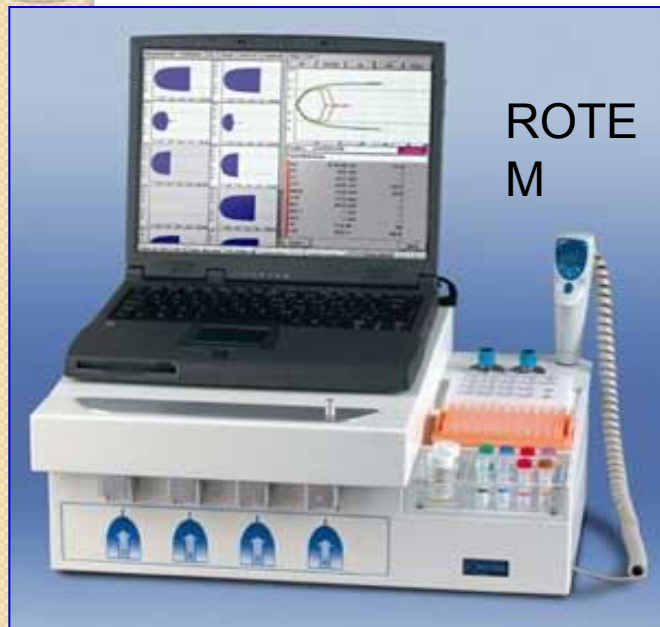
Нетохрон (ITC)



Actalyke  
(Helena)

# Тромбоэластометрия / ТЭГ

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

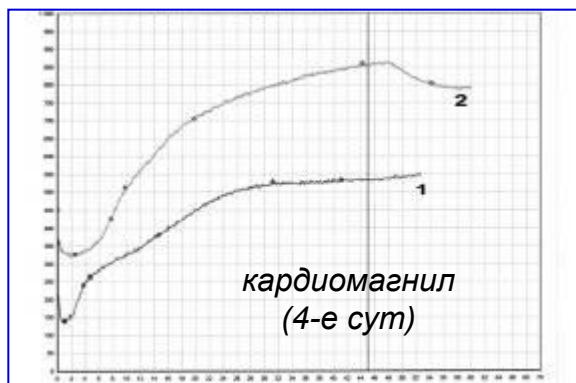
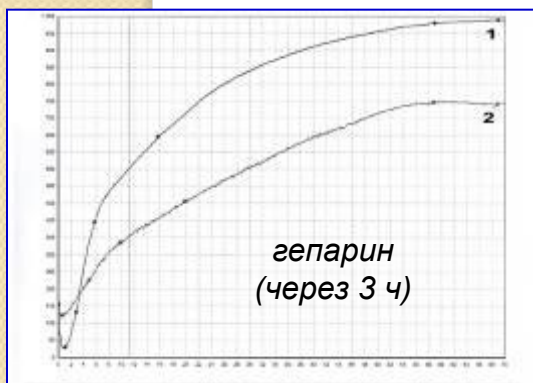
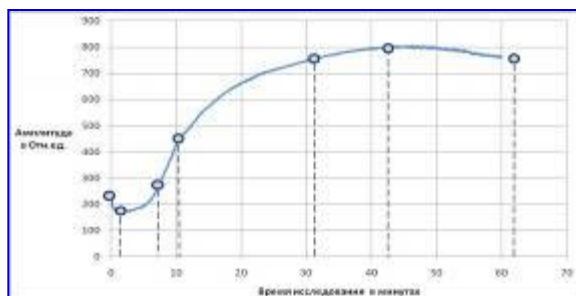
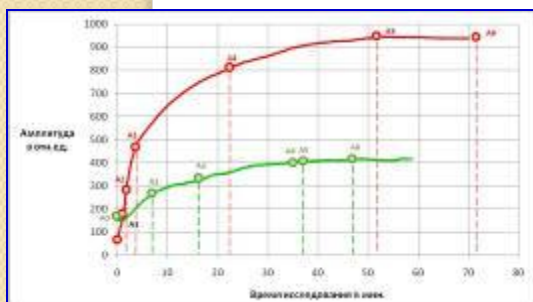


Время исследования – 10-15 мин

**Стандартизация ? Контроли ?**



# Пьезокоагулография - АРП-01М «Меднорд»

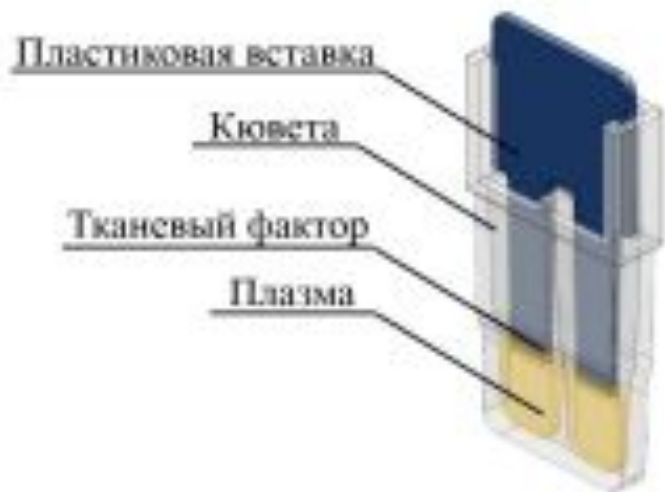


**А0** – начальное агрегатное состояние крови  
**t1, ИКК** – параметры контактной фазы коагуляции  
**КТА** – тромбиновая активность  
**ВСК** – время свертывания крови  
**ИКД** – интенсивность коагуляционного драйва  
**ИПС** – интенсивность полимеризации сгустка  
**Т** – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка;  
**ИРЛС** – интенсивность ретракции / лизиса сгустка.

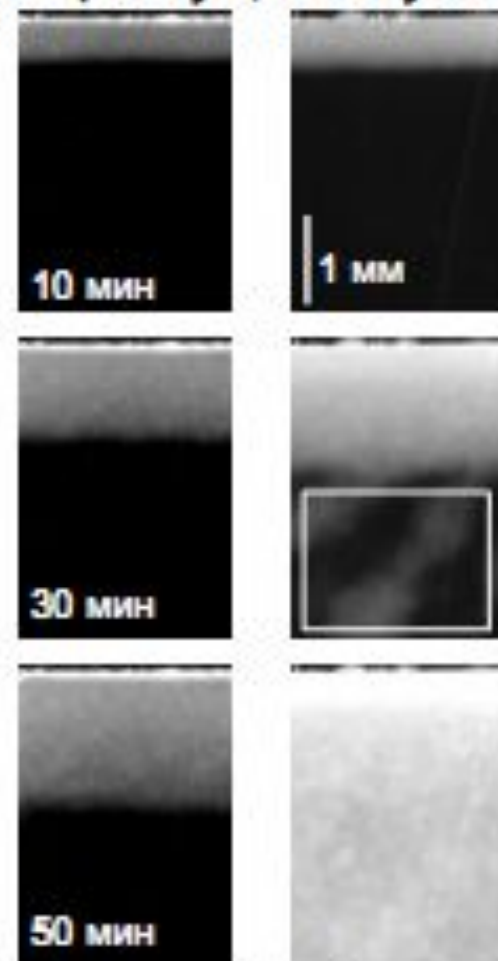


# Тромбодинамика - ГЕМАКОР

## Схема проведения теста

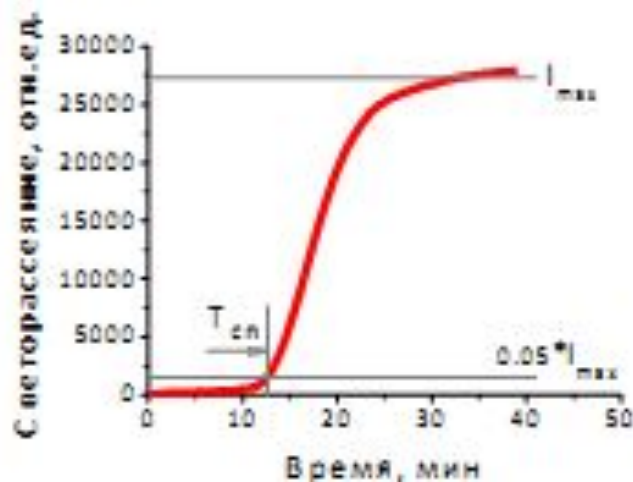


## Фото растущего сгустка



Нормальный  
рост сгустка

Гипер-  
коагуляция



# Тесты тромбоцитарного звена

## ВНЕЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

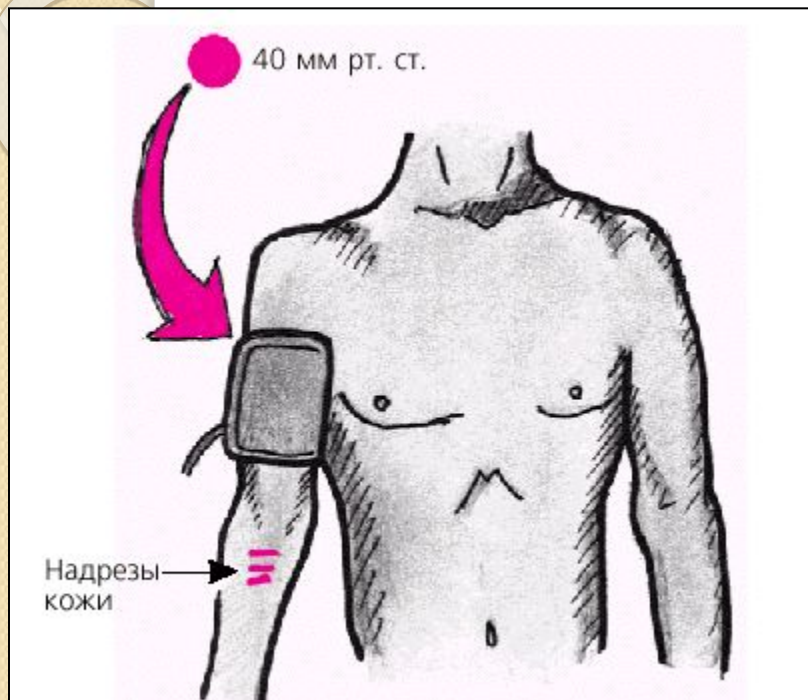
- ❖ Длительность кровотечения при стандартном проколе кожи по Duke, Ivy;
- 

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

- ❖ Количество тромбоцитов - в крови с ЭДТА.
    - ❖ Адекватное перемешивание сразу после взятия.  
Не охлаждать !!!
  - ❖ Активность тромбоцитов (агрегация) – по спонтанной / индуцированной агрегации.
-

# Время кровотечения по Айви (Ivy)

Рефер. интервал - 2-5 мин, у детей 3-12 мин. Учет времени – до 15 мин.



Simplat 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: длительность кровотечения может быть нормальной при ТЦ-пении (иногда до  $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

## Время кровотечения по Айви (Ivy)

При нормальном числе тромбоцитов (150-350 тыс.) **УДЛИНЕНИЕ ВРЕМЕНИ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПО АЙВИ** является признаком:

1. Тромбоцитопатий (б-нь Виллебранда, б-нь Бернара-Сулье)
2. Терапии НПВС, гепаринами, непрямыми антикоагулянтами
3. ДВС-синдром (гипокоагуляция)
4. Синдром массивных гемотрансфузий

# Количество тромбоцитов

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



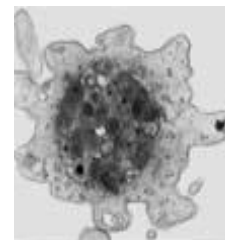
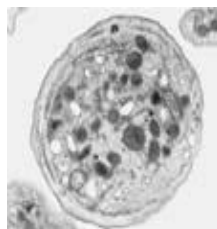
# Тромбоцитопения

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).

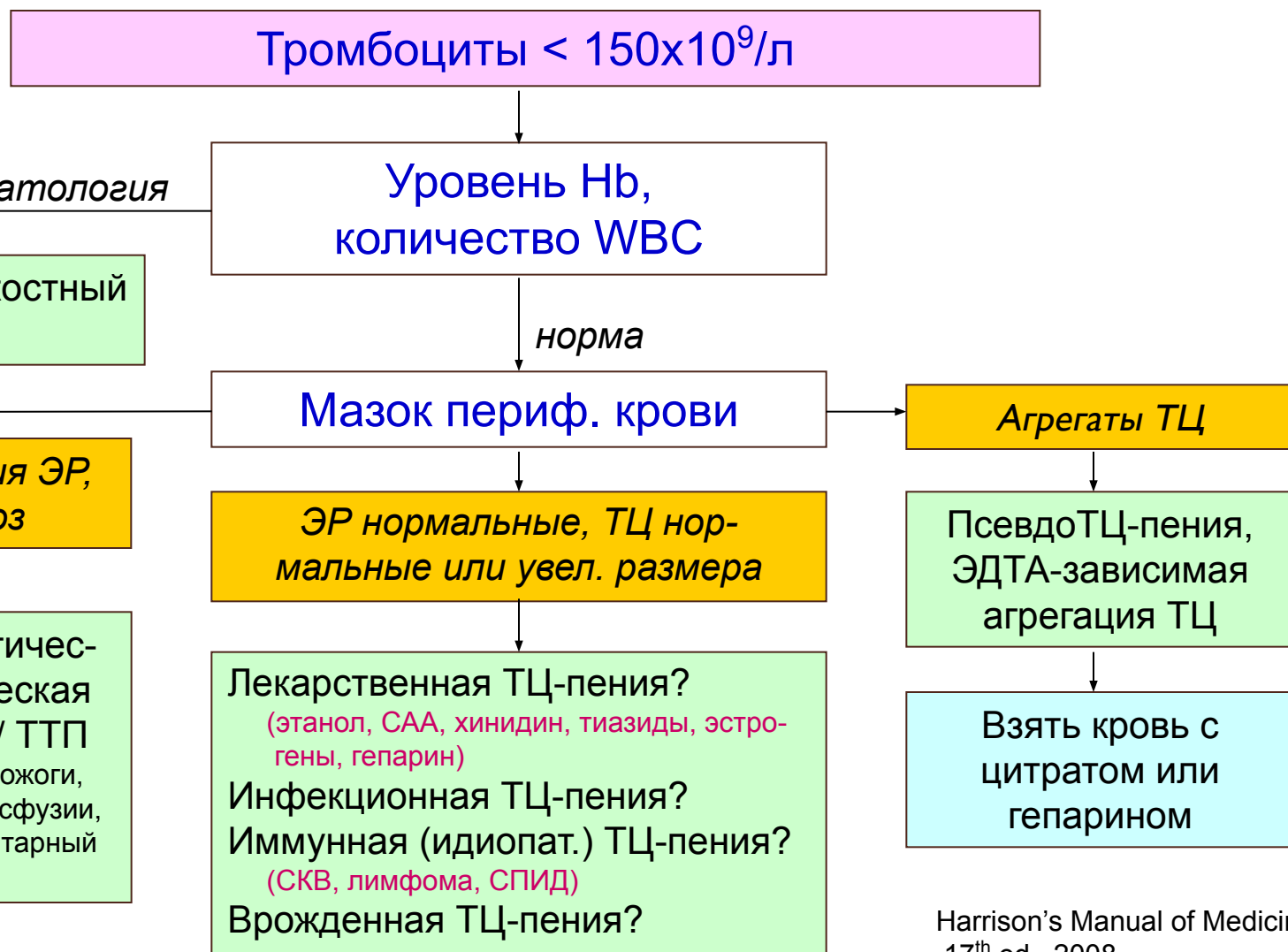


# Тромбоцитопения. Дифференциальная диагностика

- **Исключаем:**
- 1. аплазию кроветворения (*анемия, агранулоцитоз*)
- 2. гемобластозы
- 3. В12-дефицитная анемия
- 4. миелодиспластический синдром
- 5. аутоиммунную патологию (СКВ, РА и др)
- 6. онкозаболевания (внутренних органов)
- 7. ДВС-синдром
- 8. прием лекарственных препаратов (**хинидин, сульфаниламиды, гипотиазид, антигистаминные, левомецетин, стрептомицин, цитостатики**)



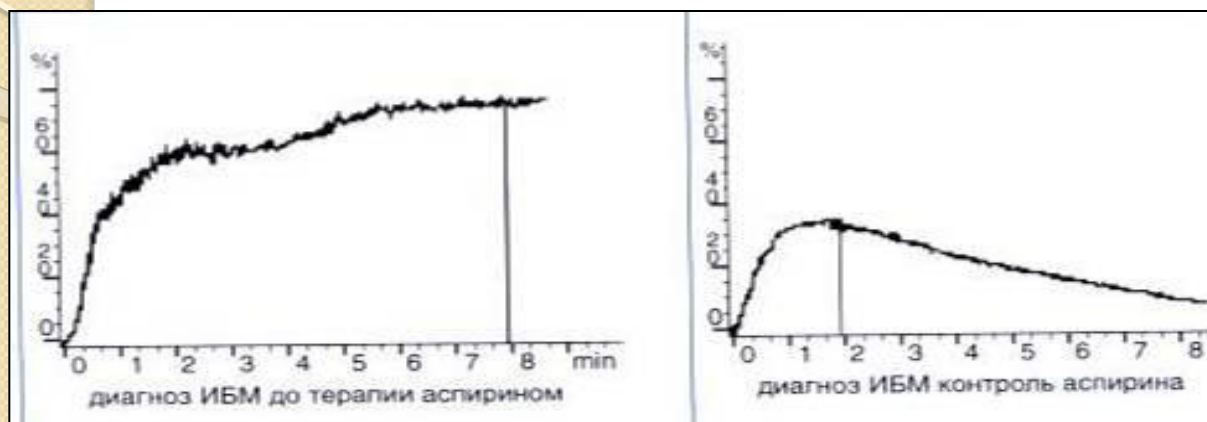
# Алгоритм лабораторного исследования при тромбоцитопении





# Агрегация тромбоцитов

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



BIOLA – 230 LA



CHRONO-LOG 590



- Недостаточная стандартизация; несоответствие данных на разных приборах и разными методами.
- Очень большой вклад в результаты исследования вносят особенности и ошибки преаналитического этапа.

Оптические,  
импедансные и  
Люминесцентные  
агрегометры

# Нарушения агрегации тромбоцитов

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

# Тромбоцитоз – увеличение кол-ва тромбоцитов (более 350 тыс)

## ПЕРВИЧНЫЙ

- Инфекционные заболевания
- Воспалительные заболевания
- Тромботические состояния
- Гематологические заболевания

## ВТОРИЧНЫЙ

- Реактивный тромбоцитоз вследствие гематологических и негематологических заболеваний (**тяжелые кровотечения, дефицит Fe**, спленэктомия, острые и хронические заболевания, прием винкристина, адреналина)

## Рикошетный

При восстановлении костномозгового кроветворения после приема цитостатиков

# Тактика лечения тромбоцитоза

## **ПЕРВИЧНЫЙ ТРОМБОЦИТОЗ**

- Антиагрегантная терапия
- Антикоагулянтная терапия
- Тромбоцитозферез
- Интерфероны
- Гидроксимочевина

## **Вторичный тромбоцитоз**

- Лечение основного заболевания

# Тесты ПВ и АЧТВ при кровоточивости

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

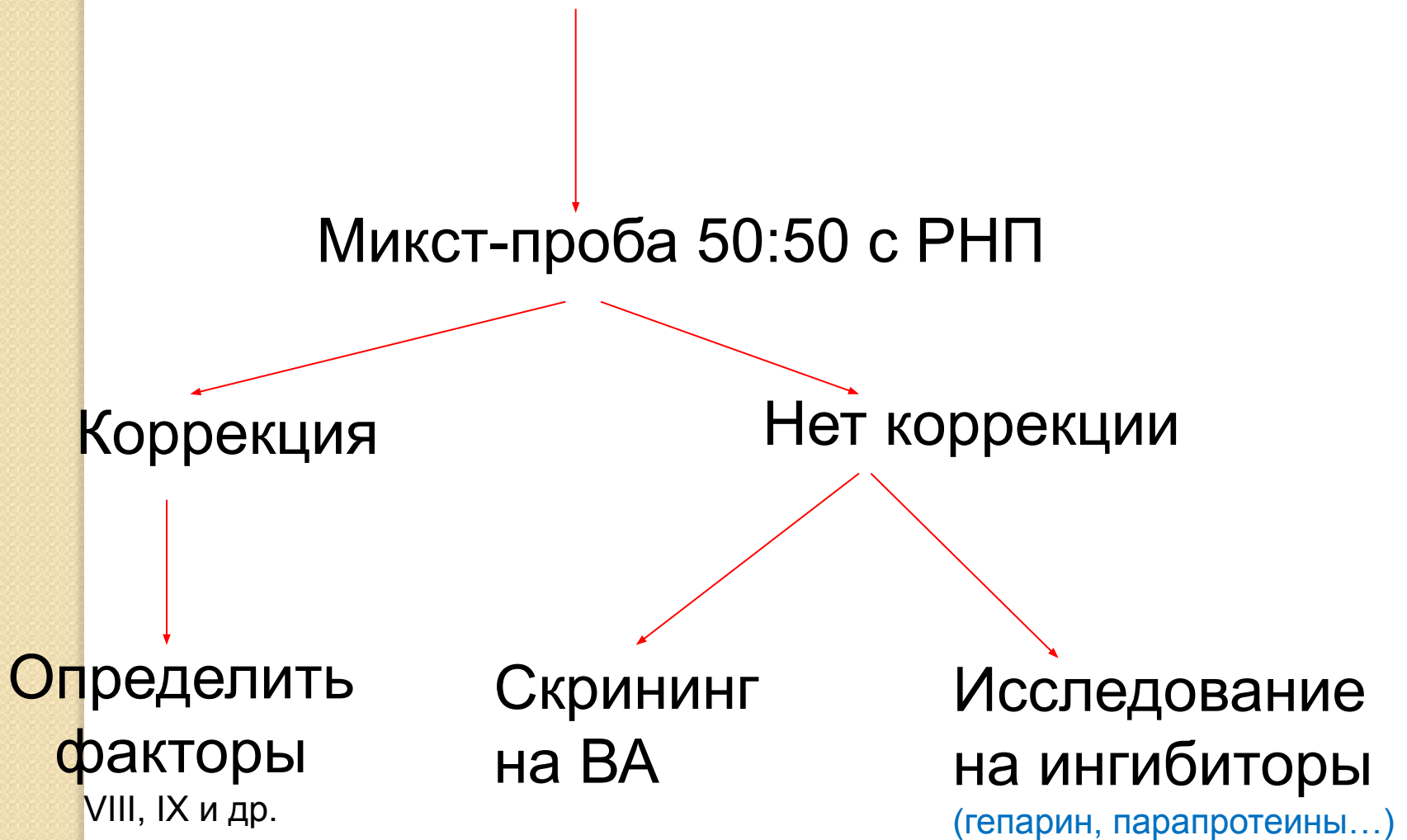
↑ АЧТВ, ИАЧТВ > 1,2      Не было ли гемодилуции ???

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

Клинически наиболее часто встречаются приобретенные коагулопатии вследствие...

1. Массивной кровопотери
2. Появление специфических ингибиторов факторов свертывания крови (в результате аллоиммунизации, аутоиммунных заболеваний)
3. Приобретенного дефицита витамина К (**нарушение кишечного всасывания, недоедания, алкоголизма, приема кумаринов, антиконвульсантов, цефалоспоринов, бета-лактамов, антибиотиков, передозировки витамина Е, салицилатов, отравления ядами**)
4. У больных ХПН в результате использования гепарина
5. У больных при патологии печени
6. У онкобольных при обширном метастазировании

# 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» возможна 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»*

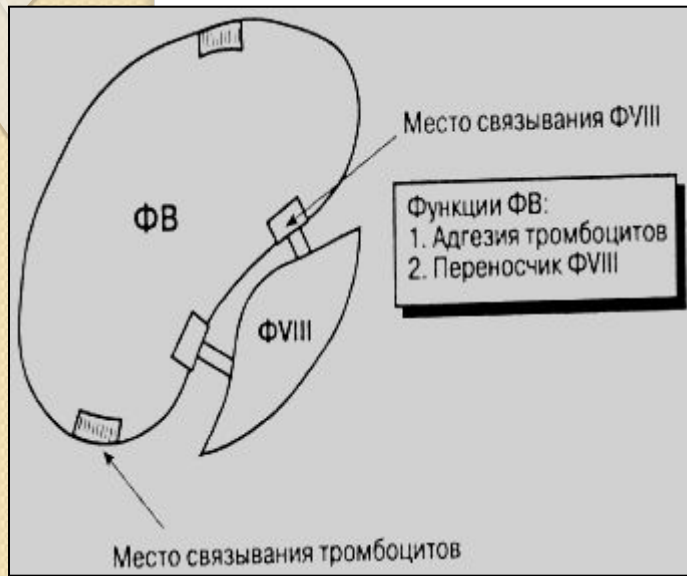
- ↑ - гипофибриногенемия (дисфибриногенемии)  
- действие гепарина, ПДФ, парапротеинов...

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

---



# Лабор. тесты при болезни Виллебранда



**Болезнь Виллебранда** – обусловлена дефицитом плазменного белкового комплекса – фактора Виллебранда и фактора VIII, без которого нарушаются адгезивные свойства тромбоцитов.

---

# Лабор. тесты при болезни Виллебранда

**Клиника:** рецидивирующие носовые, десневые кровотечения, кровотечения после удаления зубов, оперативных вмешательств, гематомы, гемартрозы крупных суставов.

**Диагностика:**

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

# Тактика лечения при болезни Виллебранда

- **Патогенетическое** – переливание донорских тромбоцитов (недостатком является аллоиммунизация и сокращение срока жизни тромбоцитов с нарушением их агрегационных свойств)
- **Специфическая гемостатическая терапия** – введение концентратов ф. Виллебранда, лиофилизированного концентрата ф. Виллебранда+ф.VIII, препарат **десмпрессин** (высвобождает ф.В. Из депо), **дицинон и местные гемостатики.**

# Лабораторная оценка гемостаза при кровоточивости (USA)


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

# Характерные результаты при кровоточивости


| <b>Методы<br/>исследования</b>      | <b>Патология</b>     |
|-------------------------------------|----------------------|
| Время кровотечения по<br>Айви       | Более 10-12 мин      |
| Количество<br>тромбоцитов в крови   | Менее 80-100 тыс/мкл |
| АЧТВ                                | Гипокоагуляция       |
| ПВ                                  | Гипокоагуляция       |
| Концентрация<br>фибриногена в крови | Менее 1,0 г/л        |

# ИТОГ: лабораторные тесты при кровоточивости

## Скрининг:

1. Подсчет тромбоцитов — исслед-е ТЦ-пениии
  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)
- 

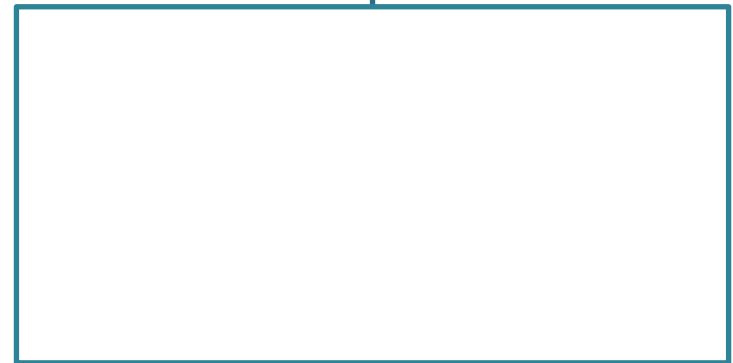
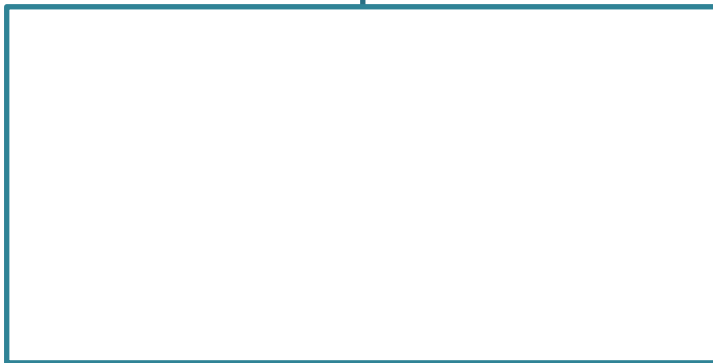
## Дальнейшие тесты:

- дефицит ф. XIII ?
- гиперфибринолиз ? (t-PA, PAI-1,  $\alpha_2$ -AP)
- дисфибриногенемия ?

# Варианты интерпретации

ПВ, АЧТВ, кол-во ТЦ,  
фибриноген в норме

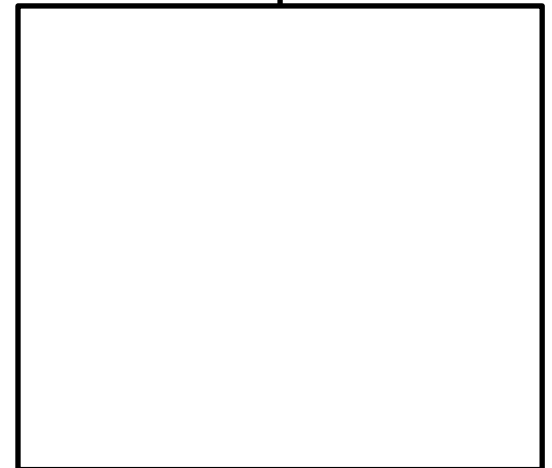
Увеличено время  
кровотечения



# Варианты интерпретации

Кол-во ТЦ, ПВ, фибриноген в  
норме

Увеличено АЧТВ

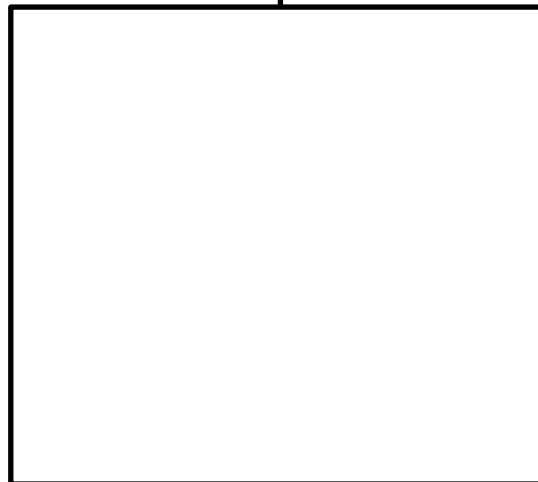




# Варианты интерпретации

Кол-во ТЦ, АЧТВ,  
фибриноген в норме

Увеличено ПВ



# Варианты интерпретации

Кол-во ТЦ, ТВ, фибриноген в  
норме

Увеличено АЧТВ, ПВ





2

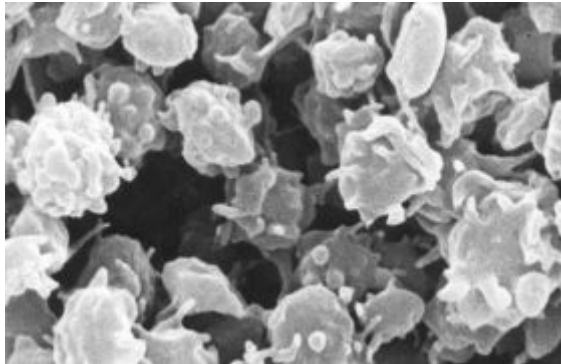
Лабораторное тестирование при  
склонности к тромбозам

# Тромбозы

Гиперактивность  
тромбоцитов +  
повреждение стенки  
сосуда + стаз

Артериальные  
тромбозы

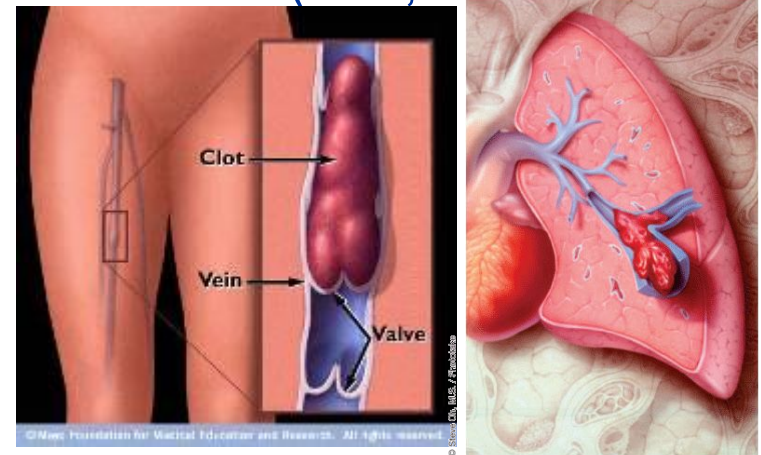
Атеротромбоз (ОИМ,  
ОНМК,  
ишемия сосудов ног...)



Гиперкоагуляция +  
повреждение стенки  
сосуда + стаз

Венозные  
тромбозы

Венозный  
тромбоэмболизм  
(ТГВ, ТЭЛА)



# Гиперкоагуляционные состояния / тромбофилии

## Первичные (врожденные)

Тромбогенные мутации (Лейден G1591A, ф. II G20210A, MTHFR...)

Первичный дефицит антикоагулянтов (АТ 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

**У 73% больных  
с идиопатическим венозным тромбозом  
имеет место генетическая тромбофилия  
(одиночный или мультифакторный  
генетический дефект)**

## Наиболее частые генетические тромбофилии с увеличенным риском ТГВ / ТЭЛА

| Вариант тромбофилии        | У населения<br>в целом, % | Относит. риск<br>вен. тромбоза |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Фактор V Лейден (FVL)      | 3-15                      | × 8                            |
| Мутация гена протромбина   | 2-3                       | × 3                            |
| Мутация MTHFR * 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 | ?                         | -                              |

Мамаев А.Н.,  
2008

# 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...

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ:

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





# Лабораторные маркеры активации гемостаза

## Ранние маркеры тромбинообразования

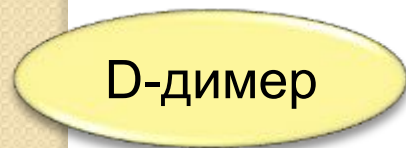
- Фрагменты протромбина 1+2
- Комплекс тромбин-антитромбин

## Непосредственно в момент образования сгустка

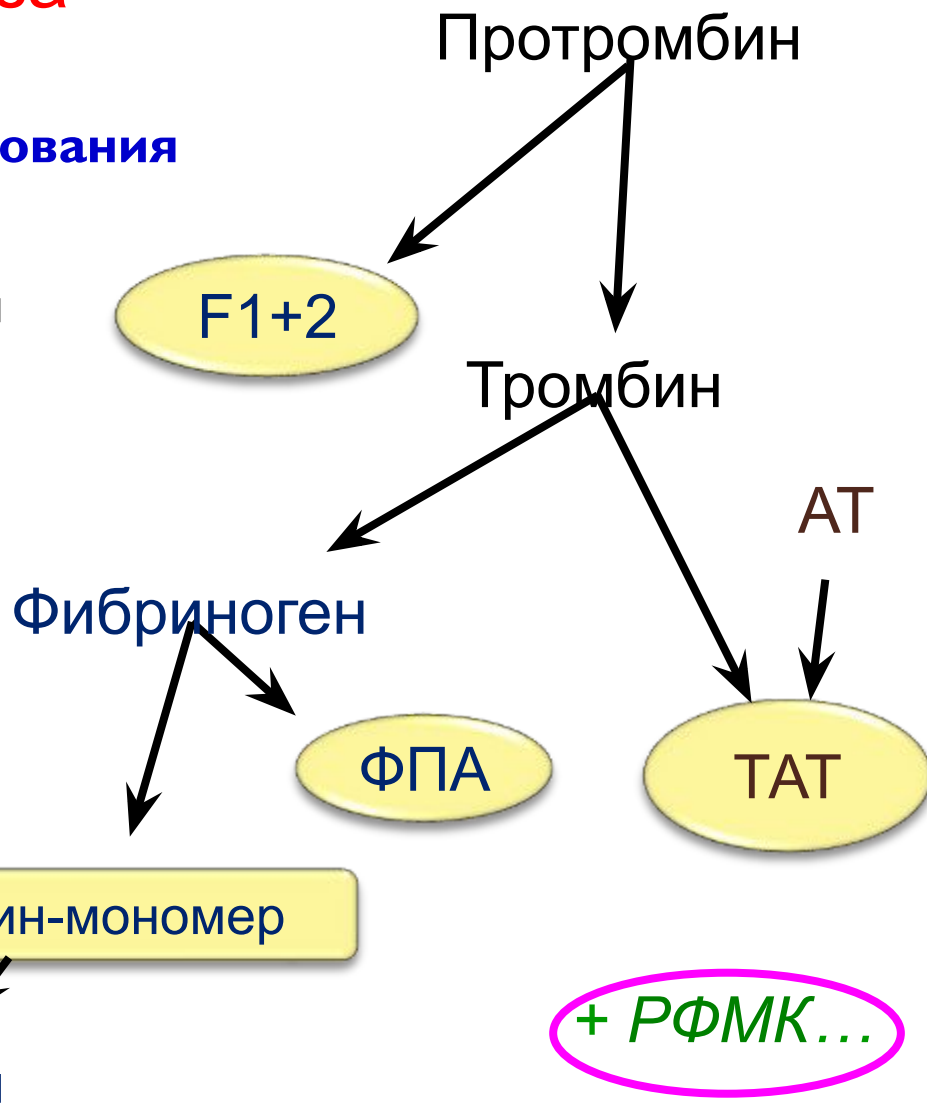
- Фибрин-мономеры
- Фибринопептид А

## Поздний маркер

D-димер



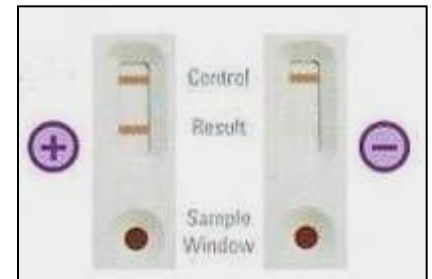
Фибрин



# D-димер

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

- ❖ Наиболее надежный маркер образования / лизиса фибриновых сгустков.
- ❖ Определяется точными иммунологическими методами.
- ❖ Инерционный параметр ( $T_{1/2} = 4-8$  ч).
- ❖ На результаты определения **мало влияют** техника взятия крови, примесь тромбоцитов и т.д.
- ❖ Маркер ТГВ/ТЭЛА с высоким отрицательным прогностическим значением



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.
-

# Клинические показания для определения уровня D-димера

1. **Исключение** тромбоза глубоких вен и ТЭЛА  
(исследование D-димера + оценка клинической вероятности ТГВ/ТЭЛА позволяют на ~30% снизить назначение сложных инструментальных обследований больных)
2. **Исключение** синдрома ДВС
3. Прогнозирование течения заболеваний и опасности тромбоэмболических нарушений
4. Оценка «итоговой» эффективности антитромботической терапии

# Антифосфолипидный синдром

АнтиФЛ антитела повреждают мембраны ТЦ и ЭНТ :

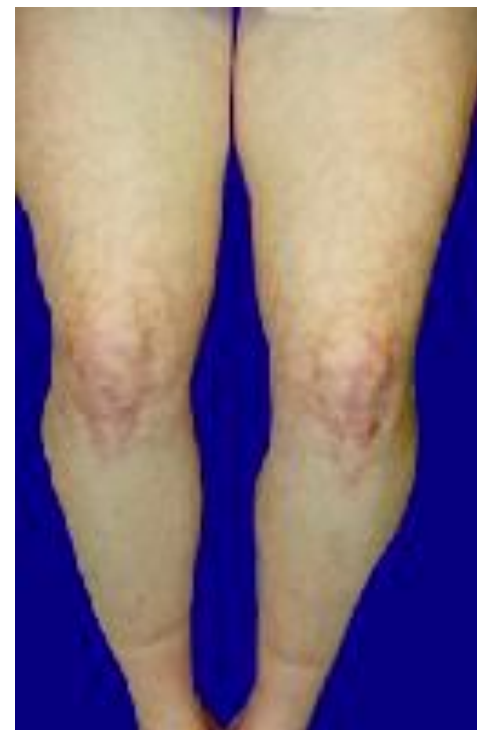
- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания на ФЛ поверхности ТЦ ( $\Rightarrow$  **гипокоагуляция**),
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ ( $\Rightarrow$  **тромбозы**).

РЕЗУЛЬТАТ:

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

Диагностика – АНАМНЕЗ + КЛИНИКА,

определение ВА + АКЛ +  
анти- $\beta_2$ -ГП1 (anti- $\beta_2$ GPI)



# Гипергомоцистеинемия

причины и последствия

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

---

=> дисфункция эндотелия,  $\uparrow\uparrow$  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.

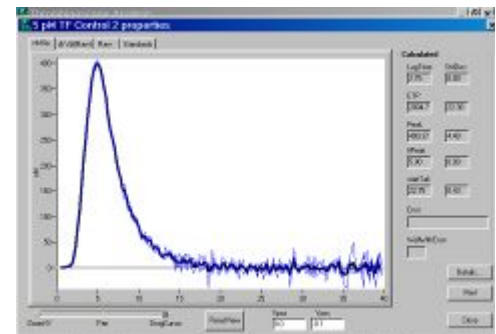
В.В.Вельков, 2007

# 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
7. Фибриноген
8. комплекс Т-АТ, F1+2, ФМ, ФП А

## Перспективные тесты

Активационная тромбоэластометрия  
Тест генерации тромбина (TGA)  
Тесты повреждения ЭНТ (tPA, PAI, vWF)



# Лабораторная оценка гемостаза при склонности к тромбозам (USA)

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

\* - селективный профиль тестов при эпизоде тромбоза, приеме АК во

время исследования или в последние 10-14 дней



# Алгоритм диагностики причины венозного тромбоза (ARUP Labs, 2004)

Пациент < 50 лет с венозным тромбозом  
(первый случай, или «семейный» тромбоз)



# 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, умеренная анемия, шистоцитоз, фрагментация эритроцитов.

# Лабораторное тестирование при приеме препаратов, влияющих на гемостаз

Основная цель: не допустить передозировки и развития  
геморрагических осложнений.

Дополнительная цель: оценить эффективность терапии.

Требования к методам мониторинга действия лекарственных  
препаратов:

оперативность, доступность, информативность, стандартизация

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

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

Прокоагу-  
лянты

Антифибр  
и-  
нолитики

Нормаль  
ный  
гемостаз

*При кровотечениях*

*При тромбозах*

Антиагрег  
анты

Антикоагу  
-  
лянты

Аспирин, Клопидогрель,  
РеоПро, Эпифибатид...

Фибрино-  
литики

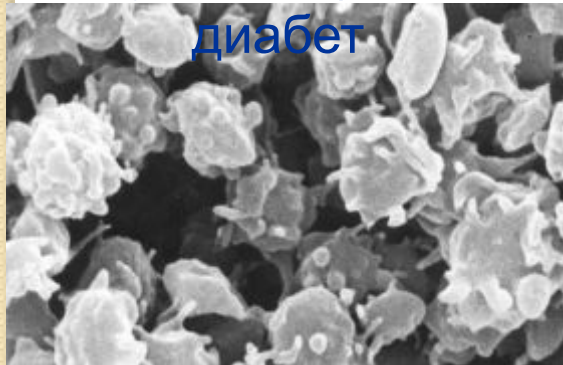
Гепарин, Варфарин,  
НМГ, Дабигатран...

t-PA, стрептоки-  
наза, урокиназа

# Стратегия антитромботической терапии

## Артериальные тромбозы

Атеротромбоз (ОИМ, ИИ, критическая ишемия сосудов ног), АФС, диабет

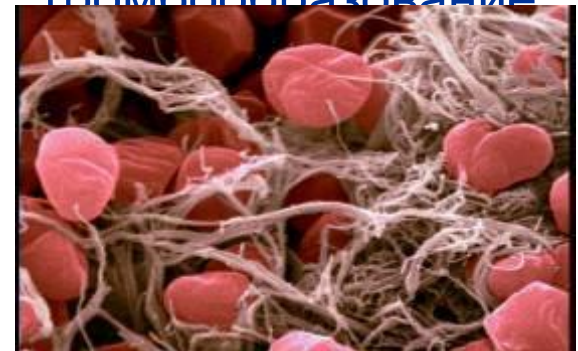


## Антиагреганты

+ антикоагулянты

## Венозные тромбозы

ВТЭЛ  
ИИ  
тромбоэмболизм (ТЭЛА, ТГВ), внутрисердечное тромбообразование



## Антикоагулянты

для снижения фибринообразования, профилактики эмболии

# Лабораторный контроль терапии

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 HIT ! (+ уровень анти-PF4)
  5. АТ III (не менее 70% !)
-

# Лабораторный контроль терапии

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

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

*Прямые ингибиторы Ха* (Фондапаринукс, перор. – Ривароксабан / Ксарелто) – **лабораторная оценка не требуется** (либо динамика D-димера)

# Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

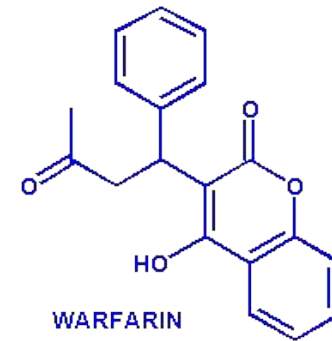
Можно оценить эффективность купирования тромбинемии

(D-димер, РФМК...), но не антикоагулянтное действие НМГ

| Доза НМГ                                | Нужда в мониторинге  | Показания к лабораторному контролю                        | Дополнительно  |
|---|--|---|--|
| Терапевтическая – зависит от массы тела | <i><b>обычно нет,</b></i><br>возможно определение анти-Ха через 4 час после введения | Ожирение<br>Почечная недостаточность (СКФ < 50-60 мл/мин) | Количество тромбоцитов на 5-7 сутки, затем каждые 7 дней |
| Профилактическая – фиксированная        | <i>нет</i>   | Длительное введение НМГ при лечении ТГВ                   |  |



# Контроль за лечением АНД (варфарин)

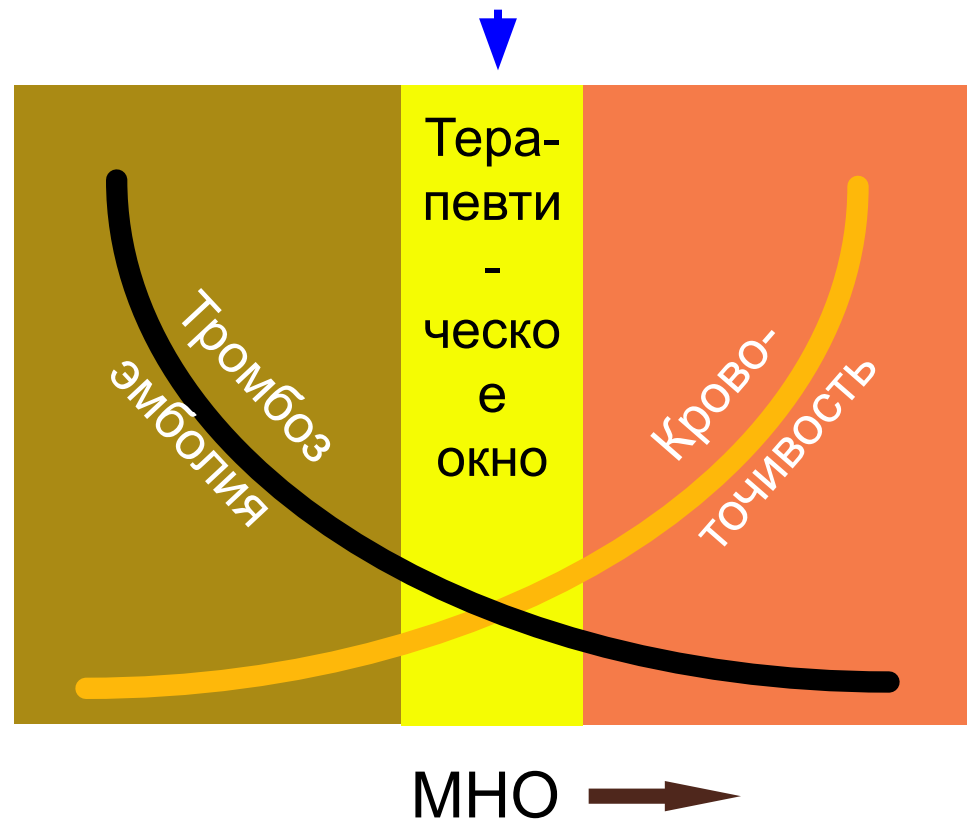


## Эффективность препаратов:

- 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)



# Контроль за лечением фибринолитическими препаратами

---

---

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

## Эффективность препаратов:

- D-димер / РФМК (быстрое нарастание уровня)
- 
- 

## Предупреждение риска развития осложнений при приеме данных препаратов:

- 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 фосфодиэстеразы тромбоцитов (дипиридамол)*

*Блокаторы тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб)*

---

*В большинстве случаев лабораторного тестирования не требуется.*

---

## *Эффективность препаратов:*

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

# 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

**Время кровотечения**  
Кол-во ТЦ, индуцированная агрегация ТЦ  
**Фактор Виллебранда** (акт-ть и АГ)  
АЧТВ, ПВ, фибриноген  
**Факторы VIII, IX и др., их ингибиторы**  
**Лизис эуглобулинов**  
**Микст-пробы с РНП и дефиц. плазмами**

### При артер. / венозн. тромбозах

Количество тромбоцитов  
**АТ III, ПрС, ПрS, аРС-резистентность**  
**Генетич. тестирование** на мутацию гена ф.V (Leiden) и гена протромбина  
**D-димер, ф.VIII, vWF (антиген)**  
**Гомоцистеин** (в динамике)  
**Волчаночный АК** (>2 раз, через 12 нед),  
**АТ к  $\beta_2$ -ГП 1**

# 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

Повреждение тканей (вкл. хирургические вмешательства)

Обездвиженность

Онкология