

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение	7
Основы свертывания крови, полезные для прочтения коагулограммы	8
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	8
Плазменный гемостаз	16
Лабораторные технологии в оценке гемостаза	26
Клоттинговые технологии в оценке системы гемостаза	26
Амидолитические технологии с использованием хромогенных и флуорогенных субстратов	37
Лабораторные исследования гемостаза. Организационные и клинические решения	38
Скрининговые тесты — ориентировочная коагулограмма.....	39
Расширенные коагулограммы для дифференциальной диагностики патологии гемостаза.....	43
Коагулограмма при беременности	45
Геморрагические синдромы	48
Гемофилии	55
Болезнь Виллебранда	58
Вторичные (приобретенные) коагулопатии.....	60
Тромботические заболевания	65
Тромбофилии	73
Антифосфолипидный синдром	79
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.....	83
Лабораторный мониторинг терапии нарушений гемостаза.....	86
Антитромботические средства.....	86
Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии	89
Лабораторный контроль антиагрегантной терапии	96
Лабораторный контроль фибринолитической терапии	98
Влияние препаратов антикоагулянтного действия на показатели коагулограммы	99
Заключение	103
Клинические примеры	104

Ложная тромбоцитопения. Клинический случай № 1	104
Болезнь Хагемана. Клинический случай № 2	105
Постковидный синдром. Немотивированное повышение D-димера. Клинический случай № 3	107
Ошибка при взятии крови на коагулограмму из центральной венозной системы. Клинический случай № 4	109
Изолированная гипокоагуляция по активированному частичному тромбопластиновому времени во время беременности, признаки наличия волчаночного антикоагулянта. Клинический случай № 5	111
Врожденный дефицит антитромбина и беременность. Клинический случай № 6	113
Гемофилия А, аллоиммунная ингибиторная реакция на вводимый препарат. Клинический случай № 7	115
Гемофилия В у новорожденного на фоне витамин-К-дефицитного состояния. Клинический случай № 8	117
Ингибиторная форма гемофилии. Клинический случай № 9	120
Коагулопатия при отравлении зоокумарином. Клинический случай № 10	122
Тромбоэмболия легочной артерии на фоне дефицита витамин-К-зависимых факторов при длительной антибиотикотерапии. Клинический случай № 11	124
Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей на фоне распространенного онкологического процесса. Клинический случай № 12	129
Илиофemorальный флеботромбоз после диагностической лапароскопии. Клинический случай № 13	132
Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии. Клинический случай № 14	135
Гепарининдуцированная тромбоцитопения. Клинический случай № 15	137
Врожденная тромбофилия. Лейденская мутация. Клинический случай № 16	139
Дефицит антитромбина. Клинический случай № 17	142
Антифосфолипидный синдром. Алгоритм лабораторного поиска. Клинический случай № 18	143
Антифосфолипидный синдром. Классический вариант. Клинический случай № 19	146
Ложноположительные результаты на наличие волчаночных антител на фоне антикоагулянтной терапии. Клинический случай № 20	150

Антифосфолипидный синдром. Трудный для диагностики вариант. Клинический случай № 21	152
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в родильном доме. Клинический случай № 22	156
Геморрагический синдром после кардиохирургической операции. Клинический случай № 23	157
Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при передозировке антивитамин-К-препарата. Клинический случай № 24	159
Посттромботический синдром, продленная антикоагулянтная терапия. Клинический случай № 25	160
Эффект антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижней конечности. Клинический случай № 26.....	161
Окклюзия подвздошной артерии при распространенном атеросклерозе. Клинический случай № 27.....	164
Контроль антиагрегантной терапии. Клинический случай № 28.....	167
Список литературы.....	170

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения свертывания крови являются причиной как тромбозов, так и кровотечений, которые возникают в широкой медицинской практике у пациентов с разными заболеваниями. Кровотечения и тромбоэмболия в акушерской практике — опасные осложнения беременности и родов; тромбоз коронарных и церебральных сосудов, тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) являются непосредственной причиной инвалидности и смерти больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, доминируют в анамнезе пожилых людей; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) осложняет травмы, септические состояния, инфекционные заболевания и может быть фатальным. В широкую медицинскую практику включено большое количество препаратов, влияющих на разные механизмы и этапы свертывания крови при кровотечениях и тромбозах и спасающих жизнь пациентов. В то же время неконтролируемое применение препаратов, прямо или косвенно воздействующих на гемостаз, может оказаться опаснее самого заболевания. Лабораторная диагностика состояния системы гемостаза — важнейшая составляющая постановки диагноза и оценки эффективности лечения многих заболеваний и снижения смертности населения. Появляются новые диагностические методы, лекарственные препараты, схемы лечения больных. Клиническая и лабораторная гемостазиология является сложной и быстро развивающейся областью знаний, в связи с чем возникает необходимость дополнительной подготовки в этом направлении как специалистов клинической лабораторной диагностики, так и клиницистов.

В данном специализированном руководстве лабораторные исследования и их интерпретация излагаются с целью повышения качества диагностики нарушений в системе свертывания крови, их клинических проявлений, а также лабораторного контроля эффективности профилактики, лечения и прогноза заболеваний, в основе которых лежат нарушения гемостаза.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

Лабораторные исследования системы гемостаза объединяются в группу тестов, которые принято называть коагулограммой. Этот термин официально прописан в Федеральном справочнике лабораторных исследований и Номенклатуре медицинских услуг. Наполненность коагулограммы может варьировать в зависимости от клинических задач. Для оптимального исследования нарушений гемостаза практика сформулировала принципы, которые обеспечивают доступность и качество этого вида лабораторной диагностики в медицинских организациях разного уровня.

- Выделение при массовом обследовании двух последовательных этапов диагностики: первичного скрининга с использованием ориентировочной коагулограммы (времени кровотечения, АЧТВ, протромбинового теста, количества фибриногена) и, в случае обнаружения изменений в этих пробах, а также при клинической необходимости, проведение уточняющих определений, которые позволяют провести дифференциальную диагностику причин выявленных нарушений.
- Скрининговая коагулограмма входит в перечень исследований, которые должны выполняться в экспресс-лабораториях в режиме 24/7 и в лабораториях 1–3-го уровня в обычном рабочем режиме (приказ Минздрава России от 18.05.2021 № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований»).
- Дополнительные лабораторные исследования выполняются на основе клинических предпосылок диагностики. К их числу относятся методы для определения причины кровоточивости, распознавания причин или предпосылок к патологическому тромбообразованию, отбор больных группы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и кровотечений в послеоперационном (послеродовом) периоде, диагностики

синдрома ДВС при неотложных и критических состояниях, контроля лечения антикоагулянтами, антиагрегантами, фибринолитиками, а также препаратами заместительной терапии — компонентами крови. Такие исследования включаются в расширенные коагулограммы, осуществляются в лабораториях 2–3-го уровня, а конкретный набор тестов определяется направлением деятельности медицинской организации и составом пациентов.

- Динамика выявленных изменений параметров гемостаза выполняется с целью дифференцировать патологию от варианта нормы и проводить контроль эффективности целенаправленной терапии.
- Повторное обследование выполняется для подтверждения диагноза в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза, таких как снижение факторов свертывания, тромбоцитопении, дефицита или аномалии действия физиологических антикоагулянтов, выраженной тромбинемии. Некоторые виды патологии проявляются в определенных нестандартных условиях, например персистенция ВА во время беременности.
- Лабораторное сопровождение антикоагулянтной терапии и иных воздействий на систему свертывания выполняется для контроля возможного неадекватного влияния медикаментов. На результатах исследований сказываются гепаринотерапия, лечение антивитаминов К-препаратами, прием антиагрегантов, активаторов и ингибиторов фибринолиза, заместительная терапия компонентами крови и кровезаменителями (приводящая к гиперцитратемии и/или гемодилюции).

Скрининговые тесты — ориентировочная коагулограмма

Скрининговые лабораторные тесты (АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена в плазме) имеют значение в основном для выявления склонности или причин кровоточивости. В этих случаях время образования сгустка в клоттинговых тестах удлиняется. Степень

удлинения коррелирует со степенью риска кровотечений. Необходимо иметь в виду, что укорочение времени клоттинга не имеет клинического значения, так как скрининговые тесты отражают только 5% генерируемого тромбина. Использование скрининговых коагулологических тестов в соответствии с клиническими задачами представлено в табл. 2.

Таблица 2. Скрининговые лабораторные исследования

Лабораторные комплексы	Методы исследования
Ориентировочная коагулограмма для оценки плазменного гемостаза	АЧТВ. ПВ. ТВ. Концентрация фибриногена
Анализ крови на гематологическом анализаторе	Тромбоциты и тромбоцитарные индексы: количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему, тромбокрит. Количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобин, гематокрит
Скрининговые исследования для диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза	Длительность кровотечений. Количество тромбоцитов

Система гемостаза характеризуется стабильностью и компенсаторными возможностями. Именно поэтому выход за референсный диапазон отдельных показателей коагулограммы не является доказательством патологии гемостаза. Кровоточивость или тромбообразование проявляются при сочетании или в комбинации отдельных нарушений гемостаза, которые, усиливая друг друга или подвергаясь воздействию триггерных факторов, способствуют развитию геморрагического синдрома или тромбозов. Например, сама по себе гипофибриногемия крайне редко вызывает кровотечение, но в сочетании с тромбоцитопенией провоцирует развитие геморрагического синдрома. Тем не менее определены критические значения тестов скрининговой коагулограммы при клинических проявлениях кровоточивости (табл. 3) и при тромбозах (табл. 4).

Таблица 3. Критические значения показателей скрининговых лабораторных тестов при определении вероятных причин кровоточивости

Лабораторный метод	Критическое значение
Время кровотечения	Более 10–12 мин
Количество тромбоцитов	Менее $100 \times 10^9/\text{л}$
АЧТВ	Выше референсного значения для лаборатории
Протромбиновая активность по Квику	Менее 70%
Концентрация фибриногена	Менее 1 г/л

Таблица 4. Критические значения показателей скрининговых лабораторных тестов при определении венозных тромбоэмболических осложнений

Лабораторный метод	Критическое значение
Количество тромбоцитов	Более $500 \times 10^9/\text{л}$
АЧТВ, протромбиновая активность по Квику, ТВ	Не определены (укорочение не имеет значения)
Концентрация фибриногена	Более 5 г/л

Синдром изолированного пролонгированного активированного частичного тромбопластинового времени

Синдром изолированного пролонгированного АЧТВ — распространенная находка при проведении скрининговых исследований гемостаза, составляет около 0,5% случаев для многопрофильного стационара. При этом нередко характеризуется отсутствием клинических проявлений. Для дифференцирования причин данного лабораторного феномена рекомендуется использовать подход с коррекцией нормальной донорской плазмой, подсчетом индекса циркулирующего антикоагулянта (ИЦА). В дальнейшем по итогам коррекционных проб, учитывая клинические данные, проводятся специализированные тесты (анализ факторов, определение ВА, ингибиторный тест). Коррекционный этап рекомендуется в первую очередь для лабораторий, в которых отсутствует возможность

расширенного диагностического поиска. Диагностика таких коагулопатий, как наследственный и приобретенный дефицит факторов XII, XI, IX, VIII, АФС, болезнь Виллебранда, можно проводить также на основе этого подхода. Приступая к внедрению алгоритма дифференциальной диагностики причин изолированного удлинения АЧТВ в лаборатории, в первую очередь стоит исключить гипокоагуляционные результаты АЧТВ, вызванные действием нефракционированного гепарина (НФГ). Источником гепарина при этом является как проводимая антикоагулянтная терапия НФГ, так и гепарин из катетера. Коррекция при этом варианте не пройдет и может быть ложно расценена как ингибиторная. Именно поэтому на первом этапе скрининга должны быть учтены результаты всех четырех тестов (АЧТВ, ТВ, протромбиновая активность и концентрация фибриногена).

При проведении коррекционной пробы плазма пациента с гипокоагуляцией смешивается с плазмой здорового донора (в идеале с отрицательной по ВА контрольной плазмой) в соотношении 1:1 и повторно тестируется по показателю измененного теста. Для объективности суждения о состоявшейся коррекции для АЧТВ был предложен расчет ИЦА:

$$\text{ИЦА} = \frac{\text{АЧТВ (микс)} - \text{АЧТВ (норм)}}{\text{АЧТВ (пациента)}} \times 100\%.$$

Если ИЦА менее 15%, то делается вывод об истинном дефиците факторов, и результат оценивается как «коррекция есть». Если ИЦА более 15%, то результат расценивается как «коррекции нет», причиной чего является наличие ингибитора (см. клинический случай № 5).

Причиной гипокоагуляции по АЧТВ, корректируемой нормальной донорской плазмой, являются истинный (наиболее вероятно, наследственный) дефицит факторов XII, или XI, или IX, или VIII, а также болезнь Виллебранда. При обнаружении такого варианта в дальнейшем показано определение активности этих факторов и выполнение программы по диагностике болезни Виллебранда.

Расширенные коагулограммы для дифференциальной диагностики патологии гемостаза

В случае обнаружения изменений в скрининговых тестах или при клинической необходимости проводят уточняющие определения, позволяющие выполнить дифференциальную диагностику причин обнаруженных нарушений. Дополнительные тесты проводят на основе алгоритмов диагностики, в соответствии с которыми выполняется тот или иной набор лабораторных тестов. Правильно выбрать направление диагностики и получить действительно важную информацию можно только при тесном сотрудничестве врача лаборатории и врача-клинициста. В целом ряде случаев, особенно при первичном диагностическом поиске, необходимо иметь информацию о клинических проявлениях нарушений гемостаза и четко определить направление поиска. Задачи исследования могут быть сформулированы следующим образом.

1. Поиск причин кровоточивости или состоявшегося кровотечения.
2. Диагностика тромбоза и поиск факторов риска тромбообразования доступными лабораторными методами.
3. Оценка состояния гемостаза у пациентов без клинической картины геморрагических или тромботических нарушений в случаях соматической патологии, в рамках предоперационной подготовки или в рамках диспансерного наблюдения.
4. Лабораторное сопровождение антитромботической терапии.

Диагностика нарушений свертывания крови неизменно базируется на трех составляющих, таких как клинические проявления, индивидуальный и семейный анамнез, результаты лабораторных исследований. Ни одна из этих составляющих не имеет приоритета и не должна рассматриваться самостоятельно. Общие контуры

диагностических шагов представлены на рис. 4. Эти шаги формируются в зависимости от стартовой точки (1–3 на рис.) и решаемых задач.

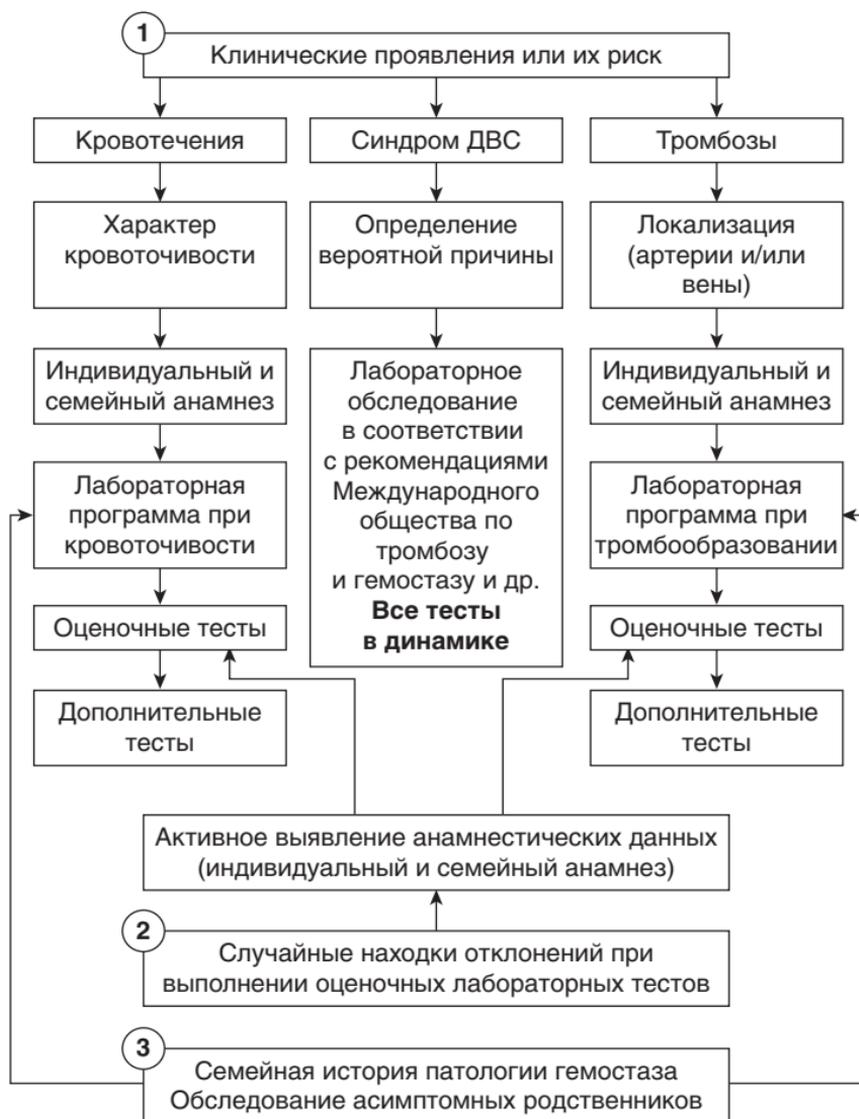


Рис. 4. Последовательность действий для клинко-лабораторной диагностики патологии гемостаза (пояснения см. в тексте). ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание