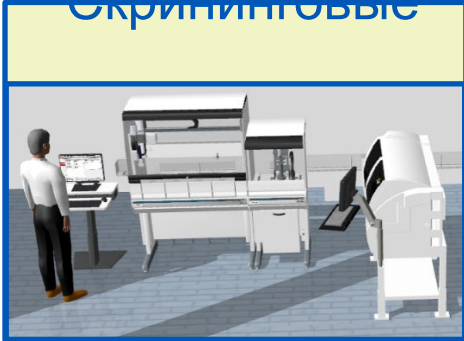


# Дифференциальная диагностика нарушений системы гемостаза на примере изолированного удлинения АЧТВ

Андреева Ассоль Сергеевна,  
к.х.н., IL Werfen

# Типы коагулологических лабораторий

## Скрининговые



## Реанимационные



## Специальные



Основные различия между разными типами коагулологических лабораторий связаны со следующими организационными аспектами:

- Взаимодействие с клиницистами
  - ✓ Отсутствует полностью
  - ✓ В случае исключительной необходимости
  - ✓ Тесное взаимодействие
  - ✓ Врач КЛД и клиницист «в одном флаконе»
- Пациенты
  - ✓ Проходят первичное обследование (о пациенте ничего не известно)
  - ✓ Проходит первичное исследование второй раз из-за неоднозначности полученных результатов
  - ✓ Находится на лечении/в оперативном вмешательстве
  - ✓ Определенно имеют патологию гемостаза
- Какое значение имеет экономический фактор
  - ✓ Первостепенное
  - ✓ Второстепенное

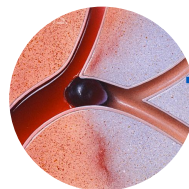
# Скрининговые лаборатории

## Скрининговые



## Современные требования к скрининговой лаборатории гемостаза:

- Взаимодействие с клиницистами
  - ✓ Отсутствует полностью, нет возможности посоветоваться с клиницистом и обсудить полученный результат
- **Результаты должны быть самодостаточные («принцип одной пробирки»):**
  - ✓ Должны однозначно приводить к диагнозу
  - ✓ Должны показывать направление дальнейшего поиска
- Пациенты
  - ✓ Проходят первичное обследование (о пациенте ничего не известно)
  - ✓ Проходит первичное исследование второй раз из-за неоднозначности полученных результатов
  - ✓ Определенно имеют патологию гемостаза, направлены на дообследование
- **Должны применяться только чувствительные методики**
- Какое значение имеет экономический фактор
  - ✓ Первостепенное
- **Экономика должна быть подсчитана на основании собственной статистики лаборатории:**
  - ✓ Должны быть прописаны четкие алгоритмы с клинически обусловленным выделением этапов
  - ✓ Глубина диагностики должна быть четко определена



## Тромбозы



## Кровоточивость

- ПВ (МНО)
- АЧТВ
- АТ
- Анти Ха
- Анти IIa
- ГИТ

- D-dimer

### 3. Исключение ТГВ и ТЭЛА

### 2. Мониторинг АКТ

### 1. Скрининг кровотечений

### 6. Кровотечения 2ой уровень

### 4. Тромбофилия

- АТ
- PC
- PS
- Фактор V Лейден
- Гомоцистеин
- (D-димер)

### 5. АФС

- BA
  - DRVVT screen
  - DRVVT confirm
  - SCT screen
  - SCT confirm
- CL IgG/M
- $\beta$ 2GP-I IgG/M

Факторы свертывания:

- VIII
- IX
- XI
- XII
- II
- V
- VII
- X
- XIII

- ПВ (%)
- АЧТВ
- ТВ
- Фибриноген по Клауссу
- vWF Ag
- vWF Rco

# Синдром изолированно удлинённого АЧТВ

Необходимо помнить:

1. Изолированно удлинённое означает, что *Протромбиновое Время (ПВ)* и *Тромбиновое Время (ТВ)* находятся в нормальном диапазоне.
2. Наиболее частой причиной удлинения *АЧТВ* является терапия гепаринами, эти случаи не рассматриваются при «Синдроме изолированно удлинённого *АЧТВ*», их необходимо исключить, например, используя тест *Тромбиновое время*. Тест *Тромбиновое время*, как правило не дает результата для проб, содержащих гепарин.

Пациент	ПВ (12 – 14)	АЧТВ (28 – 38)	ТВ (14 - 16)
Норма	14	35	14
<b>С.И.У.</b> <b>АЧТВ</b>	14	<b>100</b>	14
Гепарин	14	<b>100</b>	<b>Failed, &gt; 120</b>
Варфарин	<b>28</b>	<b>51</b>	14
Печень	<b>35</b>	<b>60</b>	40

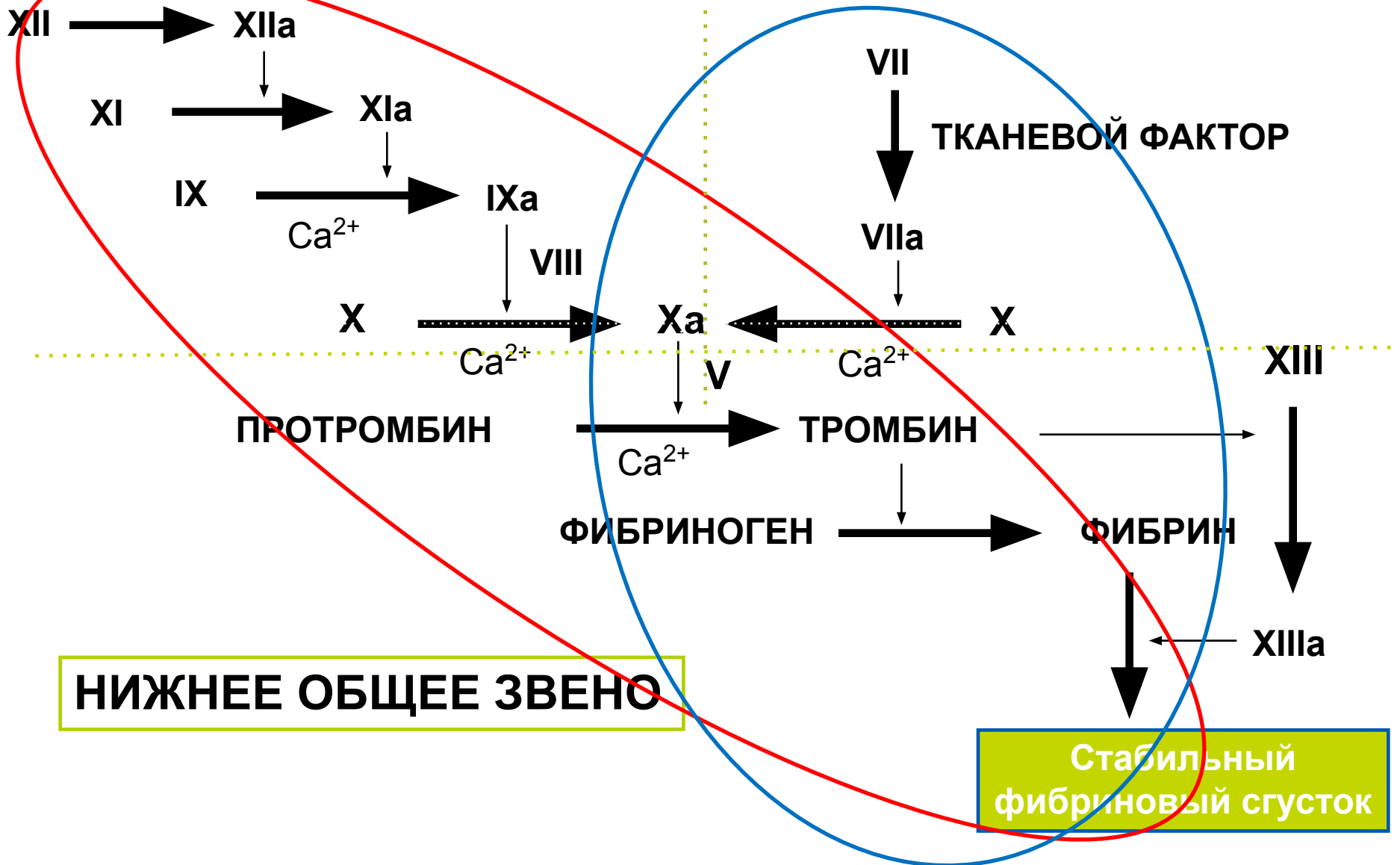
3. Критерием удлинения АЧТВ является Ratio > 1.2

$$R = \frac{\text{Пациент (сек)}}{\text{Норм. плазма (сек)}}$$



# ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ

# ВНЕШНИЙ ПУТЬ



# Синдром изолированно удлинённого АЧТВ – проблемы с XII, XI, IX и VIII

## 1. Низкая концентрация факторов

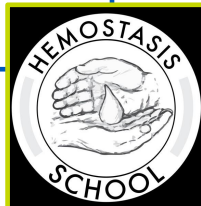
- Истинный дефицит факторов:
  - Гемофилия А (VIII фактор)
  - Гемофилия В (IX фактор)
  - Гемофилия С (XI фактор)
  - Болезнь Хагемана (XII фактор)
- Дефицит фактора VIII в результате быстрого разрушения
  - Болезнь Виллебранда (VIII фактор)

\*Красный – кровоточивость

\*Синий - тромбофилия

## 2. Нормальная концентрация факторов

- Наличие ингибиторов к факторам:
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии А
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии В
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии С
- Наличие ингибиторов к фосфолипидам, на которых проходят реакции
  - Ингибиторы волчаночного типа (лабораторный признак АФС)



# Вопрос №1. Какое из утверждений наилучшим образом описывает С.И.У. АЧТВ?

1. С.И.У. АЧТВ свидетельствует о дефиците одного из факторов XII, XI, IX и VIII (или нескольких одновременно)
2. С.И.У. АЧТВ свидетельствует о наличии в пробе гепарина
3. С.И.У. АЧТВ свидетельствует о том, что существуют те или иные проблемы, касающиеся только факторов свертывания внутреннего пути
4. С.И.У. АЧТВ свидетельствует о том, что в плазме присутствуют волчаночные антикоагулянты





# Вопрос №2. Какое из утверждений наилучшим образом описывает С.И.У. АЧТВ?

1. Все возможные клинические диагнозы при С.И.У. АЧТВ так или иначе связаны именно с геморрагическими осложнениями
2. С.И.У. АЧТВ может свидетельствовать как о геморрагических, так и о тромботических состояниях
3. Все возможные клинические диагнозы при С.И.У. АЧТВ так или иначе связаны именно с тромботическими осложнениями
4. Для пациентов с С.И.У. АЧТВ количество возможных патологий системы гемостаза, связанных с тромбозами, меньше количества возможных патологий, связанных с кровотечениями



# Как различить случаи низкой и нормальной концентрации факторов?

## 1. Низкая концентрация факторов

- При добавлении нормальной плазмы концентрация факторов восстанавливается и мы наблюдаем коррекцию АЧТВ



## 2. Нормальная концентрация факторов

- Добавление нормальной плазмы не влияет на АЧТВ



Для коррекции АЧТВ достаточно 30 – 50 % активности факторов

# Миксовый тест

1. Миксовый тест проводится смешением в пропорции 1:1 плазмы пациента, для которой наблюдался С.И.У. АЧТВ и нормальной плазмы. Через 2 часа измеряется АЧТВ полученной смеси.

Пациент с С.И.У. АЧТВ	АЧТВ (28 – 38)	АЧТВ микс	АЧТВ норм	ИЦА
Пациент 1	70	65	35	43%
Пациент 2	70	60	35	36%
Пациент 3	70	47	35	17%
Пациент 4	70	45	35	14%
Пациент 5	70	37	35	3%

2. Что считать коррекцией?

Индекс Циркулирующего Антикоагулянта (ИЦА, ICA, Rosner index)

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

ИЦА (ICA) < 15% - считать коррекцией = истинный дефицит факторов  
ИЦА (ICA) > 15% - не считать коррекцией = ингибитор



# Если произошла коррекция

## Возможные диагнозы

- Истинный дефицит факторов:
  - Гемофилия А (VIII фактор)
  - Гемофилия В (IX фактор)
  - Гемофилия С (XI фактор)
  - Болезнь Хагемана (XII фактор)
  
- Дефицит фактора VIII в результате быстрого разрушения
  - Болезнь Виллебранда (VIII фактор)

\*Красный – кровоточивость

\*Синий - тромбофилия



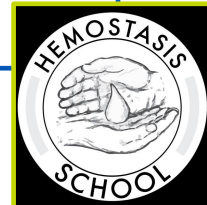
# Если коррекция не произошла

## Возможные диагнозы

- Наличие ингибиторов к факторам:
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии А
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии В
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии С
- Наличие ингибиторов к фосфолипидам, на которых проходят реакции
  - Ингибиторы волчаночного типа (лабораторный признак АФС)

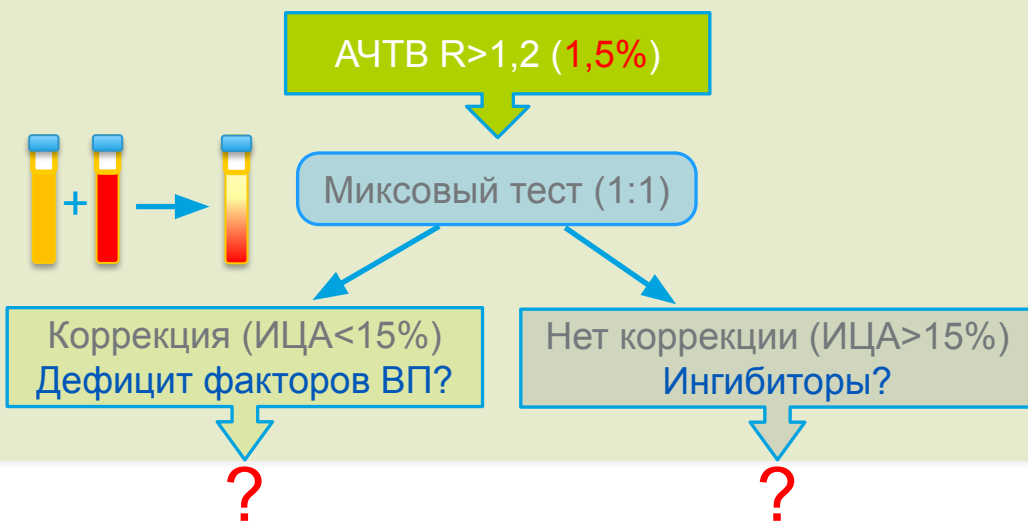
\*Красный – кровоточивость

\*Синий - тромбофилия



# Алгоритм диагностики

## «синдром изолированно удлиненного АЧТВ»



1 уровень диагностики:

1. АЧТВ R =
2. АЧТВ (микс) =
3. ИЦА > < 15%

Преимущества введения АЧТВ (микс) на первом этапе лабораторного исследования:

Для клинициста:

- Уже после первого лабораторного тестирования клиницист может решить куда направить пациента для дальнейшего дообследования
- Не возникает желания «повторить» исследование из-за недоверия к результату

Для лаборатории:

- Лаборатория уверена в результате, нет необходимости в повторении

Для пациента:

- Есть четкое направление дальнейших исследований, нет необходимости в повторе

# Если произошла коррекция

## Возможные диагнозы

- Истинный дефицит факторов:

- Гемофилия А (VIII фактор)
- Гемофилия В (IX фактор)
- Гемофилия С (XI фактор)
- Болезнь Хагемана (XII фактор)

Лабораторное подтверждение с помощью факторного анализа

- Дефицит фактора VIII в результате быстрого разрушения

- Болезнь Виллебранда (VIII фактор)

Лабораторное подтверждение с помощью vWF Ag и vWF RCo

\*Красный – кровоточивость

\*Синий - тромбофилия



# Дефициты факторов

## Основные коагулопатии

- **Гемофилия А:**
  - фVIII дефицит: 1/5-10 000
- **Гемофилия В:**
  - фIX дефицит: 1/25 000

## Минорные коагулопатии

- FXI дефицит: редко, 1/100 000
- FVII дефицит: редко, 1/ 500 000
- FX дефицит: редко, 2/млн.
- FI дефицит: редко, 1-2/млн.
- FV дефицит: очень редко, 1/ млн.
- FII дефицит: очень редко, 0.5/ млн.
- FXIII дефицит: очень очень редко 1/5 млн.

Выполнять лабораторные исследования целесообразно в порядке убывания частоты встречаемости патологии:

1. VIII
2. IX
3. XI
4. XII

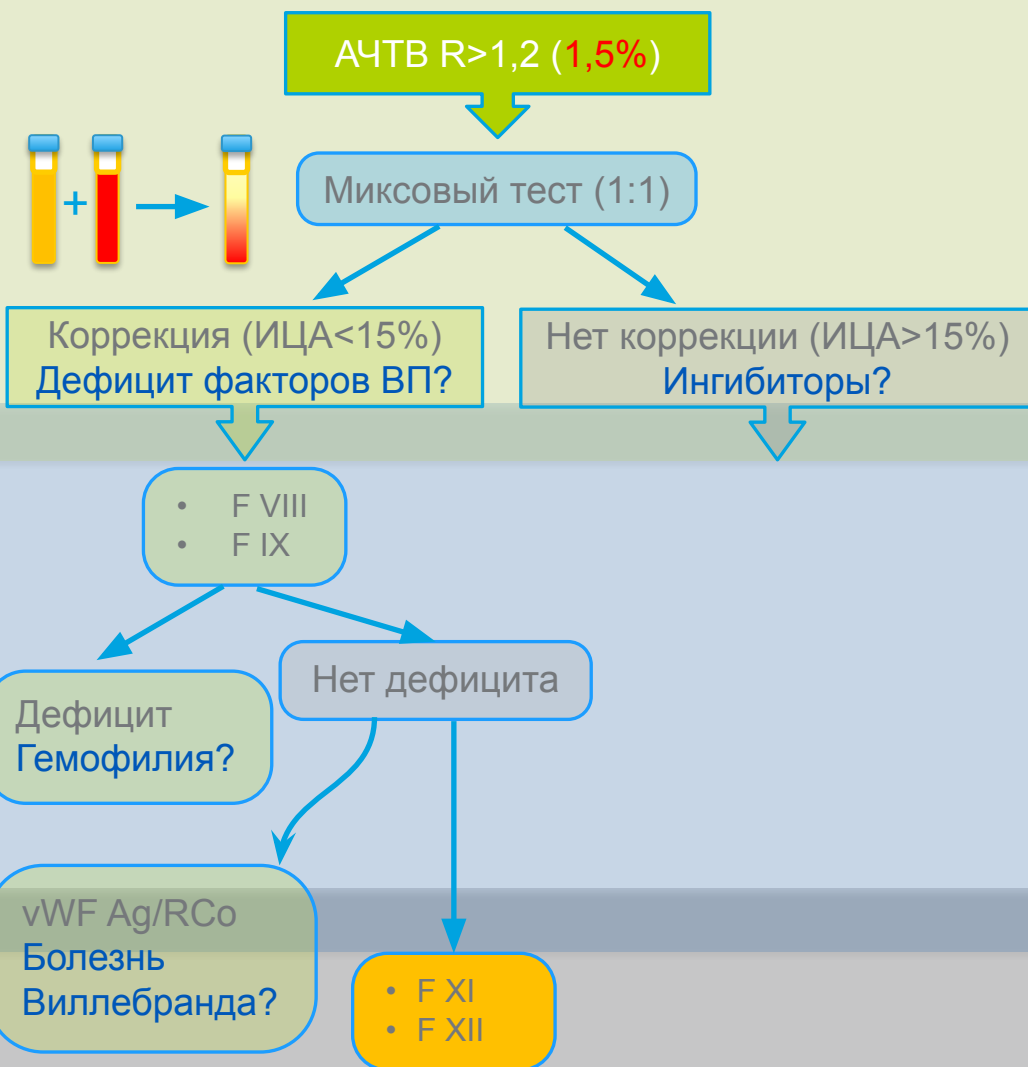


# Режим одиночного или множественного разбавления

- Режим одиночного разбавления, на один уровень, как правило, осуществляется 100%
- Режим множественных разбавления (100%, 50%, 25%), результаты могут быть сравнимы с эквивалентными точками из калибровочной кривой
  - Рекомендовано использовать разведения для тестов на факторы
  - Множественные разведения повышают точность тестирования (NEQAS)

# Алгоритм диагностики

«синдром изолированно удлиненного АЧТВ»



1 уровень диагностики:

1. АЧТВ R =
2. АЧТВ (микс) =
3. ИЦА > < 15%

2 уровень диагностики:

1. VIII фактор
2. IX фактор

# Если коррекция не произошла

## 2. Нормальная концентрация факторов

Лабораторное подтверждение в соответствии с существующим руководством, подразумевающим 2 коагуляционные методики и 2 иммунологические

Лабораторное подтверждение в соответствии с существующим руководством, подразумевающим 2 коагуляционные методики и 2 иммунологические

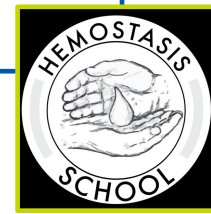
Лабораторное подтверждение в соответствии с существующим руководством, подразумевающим 2 коагуляционные методики и 2 иммунологические

Лабораторное подтверждение в соответствии с существующим руководством, подразумевающим 2 коагуляционные методики и 2 иммунологические

- Наличие ингибиторов к факторам:
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии А
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии В
  - Ингибиторная (приобретенная) форма гемофилии С
- Наличие ингибиторов к фосфолипидам, на которых проходят реакции
  - Ингибиторы волчаночного типа (лабораторный признак АФС)

\*Красный – кровоточивость

\*Синий - тромбофилия



# Если коррекция не произошла

- Сначала выполняют исследования на АФС, а потом, в случае, если АФА не подтверждены, переходят к диагностике специфических ингибиторов к факторам свертывания
- В соответствии с международными рекомендациями лабораторная диагностика АФС выглядит следующим образом:

## 1. Волчаночный антикоагулянт

- 2 теста

- Одного теста не достаточно: ни один из них не обладает 100% чувствительностью к АФС
- **2 теста** с разными принципами действия:
  - **dRVVT** (разведенный тест с Ядом Гадюки Рассела)
  - **АЧТВ-основанный** тест с кремниевыми частицами в

**Повтор через 12  
недель**

## 2. АФЛ

- 4 теста

- **Анти-кардиолипиновые** антитела и **анти-бета2-гликопротеиновые I** антитела
- **оба** изотипа IgG и IgM в сыворотке или плазме
- наличие **>99** процентиль

**Повтор через 12  
недель**

# Алгоритм диагностики

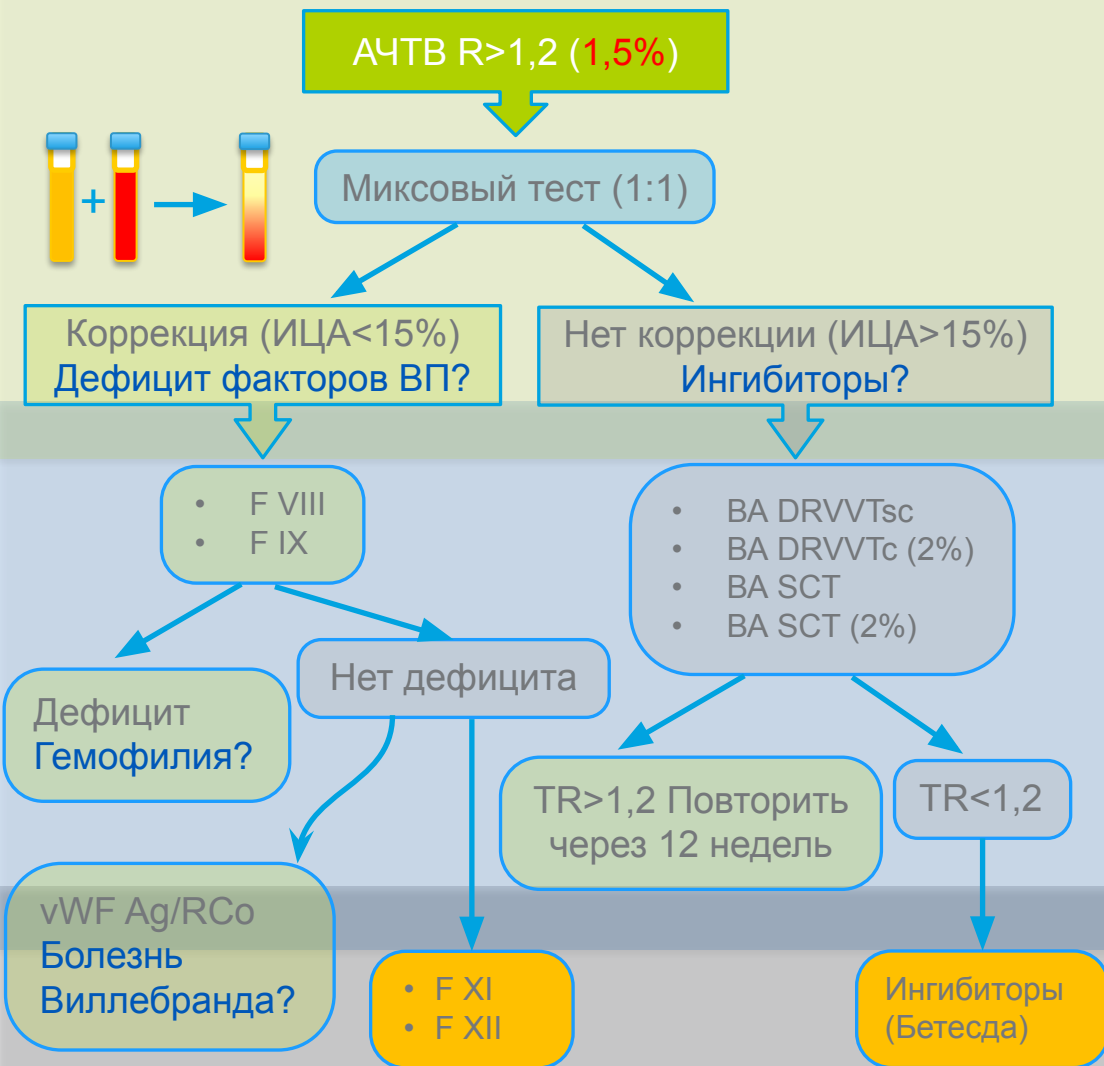
«синдром изолированно удлиненного АЧТВ»

1 уровень диагностики:

1. АЧТВ R =
2. АЧТВ (микс) =
3. ИЦА > < 15%

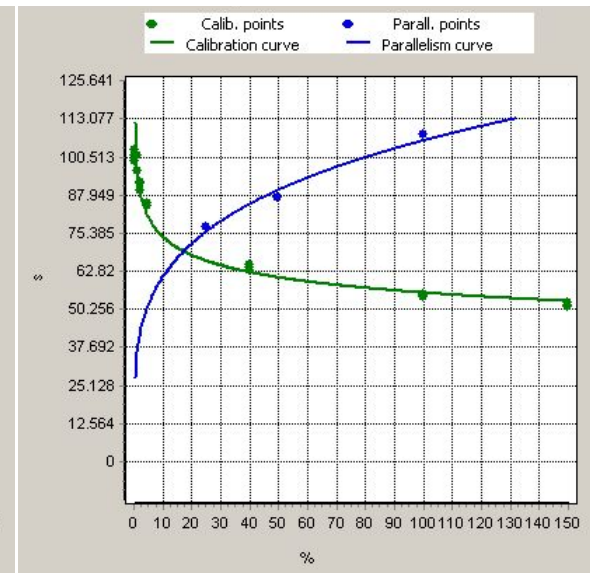
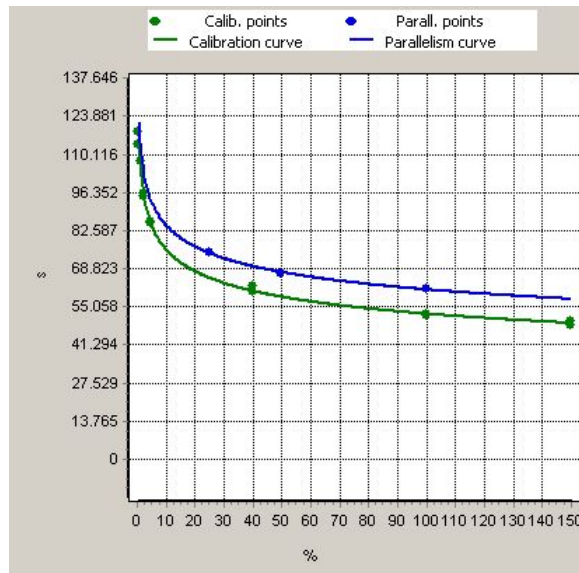
2 уровень диагностики:

1. VIII фактор
2. IX фактор
3. BA DRVVT
4. BA SCT



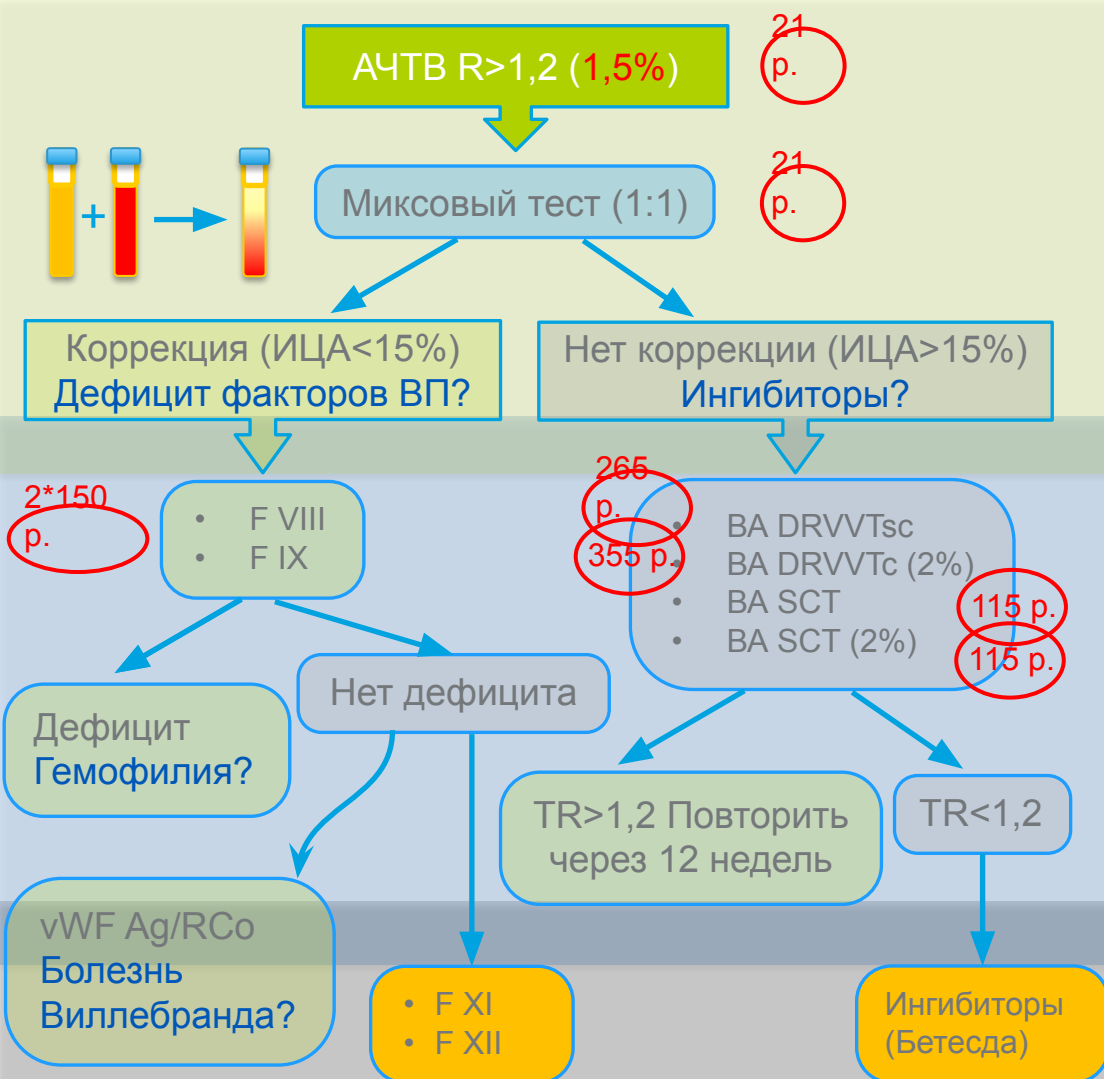
# Если коррекция не произошла и лабораторных признаков АФС нет

- Необходимо выполнять ручные методики для определения специфических ингибиторов к факторам
- Так же можно применить методику фактор-параллелизм, как предварительную диагностику:
  - Результат разбавления тестируемой плазмы сравнивается с разбавлением калибровочной плазмы
  - Если ингибиторов нет, то при разведении плазмы активность факторов снижается
  - В присутствии ингибиторов при разведении плазмы активность факторов увеличивается



# Особенности диагностики

## 2. «синдром изолированно удлиненного АЧТВ»



(АЧТВ) = 21 р.  
(АЧТВмикс) = 21 р.  
(СИУАЧТВ) = (АЧТВ) + (АЧТВмикс) = 42 р.  
Стоимость диагностики:  
(АЧТВ)\*100% + (АЧТВмикс)\*1,5% =  
= 21 р. + 0,32 р. = **21,3 р.**

(DRVVTsc) = 265 р.  
(DRVVTc) = 355 р.  
(DRVVT) = (DRVVTsc)\*100% +  
(DRVVTc)\*2% = 265 р. + 7,1 р. = **272 р.**

(SCTsc) = 115 р.  
(SCTc) = 115 р.  
(SCT) = (SCTsc)\*100% + (SCTc)\*2% = 115 р. + 2,3 р. = **117 р**  
**Итого ВА: 272 р. + 117 р. = 389 р.**

# Выводы

- Применение специализированных алгоритмов позволяет:
  - Ставить предварительный диагноз «из одной пробирки» и избегать направления пациента на повторную сдачу анализа, т.е. экономит время и средства
  - Планировать расходы лаборатории и оптимизировать бюджет
  - Универсальный подход к диагностике, удобный для врача-клинициста
- Принятие решения о целесообразности внедрения того или иного алгоритма должно быть основано на анализе собственной статистики ЛПУ
- Эффективность диагностики для пациента





The background features a large, faint watermark logo. It consists of a circular emblem with a hand holding a heart in the center. The text "HEMATOLOGY SOCIETY OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES" is written around the perimeter of the circle.

**Спасибо за внимание!**

**Вопросы?**