

ОСНОВНЫЕ ТЕСТЫ И ИХ МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

где, когда и для чего применять?



**ЕКАТЕРИНА
КАБАЕВА,**

руководитель Республиканского центра патологии гемостаза, кандидат мед. наук.

Функции и компоненты

Гемостаз представляет собой систему физиологических процессов, которые обеспечивают:

- ▶ поддержание крови в жидком состоянии;
- ▶ остановку спонтанных и посттравматических кровотечений и кровоизлияний в ткани;
- ▶ устранение последствий постоянного локального внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и геморрагий;
- ▶ регуляцию резистентности и проницаемости сосудистой стенки;
- ▶ активное участие в реакциях защиты организма – процессах воспаления, регенерации, клеточного и гуморального иммунитета.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА (СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ) СОСТОИТ ИЗ ТРЕХ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ:

1. Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз, а именно сосудистая стенка, тромбоциты и клетки крови. Состояние первичного гемостаза оценивают тестами: проба щипка, проба жгута, время кровотечения по Дьюку и Айви, уровень тромбоцитов в периферической крови, тесты агрегации тромбоцитов (оптическая и импедансная агрегатограмма).

2. Вторичный, или коагуляционный, гемостаз, представляющий собой систему свертывания крови (ССК), т. е. факторы свертывания крови.

3. Противосвертывающая система.

В современной лабораторной диагностике появилось много новых тестов, которые помогают врачам различных специальностей оценивать состояние свертывающей системы крови и гемостаза в целом с целью предупреждения развития кровотечений как во время операции, так и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Особую роль приобретают контроль антикоагулянтной терапии, своевременная диагностика тромбоэмболических осложнений и их адекватная коррекция.

Врачи разных специальностей встречаются с необходимостью изучить и оценить состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови. Прежде всего это врачи отделений анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации, которые должны уметь контролировать назначение гепарина, своевременно диагностировать ДВС-синдром и проводить его коррекцию; врачи-кардиологи, которые должны мониторировать прием варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) либо препаратов из группы прямых

оральных антикоагулянтов (ПОАК), проводить терапию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); врачи-неврологи, которые занимаются лечением и профилактикой инфарктов мозга с применением различных групп антикоагулянтов.

Серия статей в «Медвестнике» «Разбираем гемостаз вместе» будет посвящена самым актуальным вопросам: обзор тестов для исследования гемостаза, трактовка стандартных тестов, применение специфических тестов в клинической практике врачей разных специальностей, тактика врача при выявлении различных нарушений в коагулограмме, обнаружение и исключение ошибок в ряде тестов (например, тактика при выявлении удлиненного АЧТВ, контроль приема варфарина по МНО) и многие другие вопросы, которые возникают перед практикующими врачами и для ответа на которые врачи должны обращаться к клиническим протоколам, инструкциям и международным рекомендациям.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ

Тесты, по которым оценивается состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови (см. табл. 2), можно условно разделить на 3 уровня.

Тесты 1-го уровня, СТАНДАРТНЫЕ ТЕСТЫ:

- ▶ коагулограмма — определение АЧТВ, ПВ, МНО, фибриногена, ТВ;
- ▶ общий анализ крови — уровень тромбоцитов.

Тесты 2-го уровня, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ:

- ▶ уровень (активность) отдельных факторов свертывания (%);
- ▶ агрегатометрия — исследование функции тромбоцитов (первичный гемостаз);
- ▶ активность фибринолиза (D-димеры, РКМФ);
- ▶ уровень естественных антикоагулянтов — антитромбина 3, протеинов S и C, тест на анти-Ха активность;

Как правило, это тесты с использованием хромогенных субстратов, когда анализируется время гидролиза пептидного субстрата (определение активности антитромбина III, гепарина, плазминогена, протеина С, анти-Ха). Антитромбин III характеризует уровень антикоагулянтной активности, при его нормальных значениях ожидается хороший ответ на лечение всеми видами гепаринов, и от его уровня зависит выбор препарата для тромбопрофилактики. Пригоден для назначения и дозирования препарата АТ III.

Тесты 3-го уровня, ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ (ВЯЗКОЭЛАСТИЧЕСКИЕ):

- ▶ тромбоэластография (ТЭГ);
- ▶ тест генерации тромбина (ТГТ);
- ▶ тест тромбодинамики — динамика объемного роста сгустка (SONOCLOT).

СТАНДАРТНЫЕ ТЕСТЫ

Требования и ожидания:

- ▶ позволяют найти причину(ы) нарушений;
- ▶ должны давать количественную информацию о состоянии отдельных компонентов, структур и процессов свертывания крови, фибринолитической системы;
- ▶ позволяют оценивать эффект индивидуальной терапии (гемостатической или антитромботической).

1. Клоттинговые, или хронометрические, тесты,

где единицей измерения является время (сек) образования фибринового сгустка. К ним относятся показатели коагулограммы:

- ▶ определение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время);
- ▶ ПВ (протромбиновое время);
- ▶ протромбин по Квику;
- ▶ международное нормализованное отношение (МНО).

2. Количество тромбоцитов

(норма $150-450 \times 10^9/\text{л}$). Уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ — тромбоцитопения. При уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, как правило, спонтанных кровотечений не наблюдается. Коррекция необходима при планировании оперативных вмешательств, при появлении геморрагического синдрома, а также при снижении уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

3. Концентрация фибриногена (г/л) —

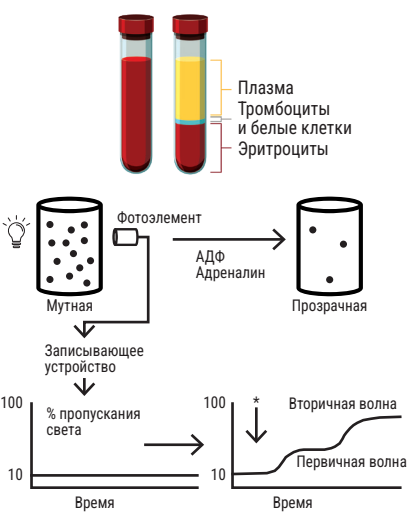
количественная характеристика доказанного маркера тромбоза или воспаления либо при его снижении — вторичной гипофибриногемии и риска кровотечения. Тест широко доступен в практической медицине. Уровень фибриногена может указывать на необходимость назначения тромбопрофилактики или гемостатической терапии при кровотечении. Применяются препараты или компоненты из плазмы крови, содержащие фибриноген (криопреципитат или концентрат фибриногена).

ВАЖНО! Перечисленные тесты информативны при гипокоагуляции, но практически нечувствительны к гиперкоагуляции.

Таким образом, следует помнить, что скрининговые тесты АЧТВ, ПВ, ТВ дают возможность оценить и выявить риски и/или причины кровоточивости, но не гиперкоагуляции.

1. Активность факторов свертывания (%). В основу методов определения активности факторов свертывания II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII положено проведение тестов определения ПВ (факторы II, VII, X, XIII) или АЧТВ (факторы V, VIII, IX, XI, XII) в разбавленном исследуемом образце. При этом снижение активности факторов свертывания компенсируют внесением в инкубационную среду субстратной плазмы, не содержащей соответствующего фактора, но имеющей полноценную активность других факторов свертывания.

2. Функция тромбоцитов: оптическая и импедансная агрегатометрия. Принцип метода оптической агрегатометрии заключается в регистрации на фотооптическом агрегометре изменения светопропускания (оптической плотности) обогащенной тромбоцитами плазмы при длине волны 500–700 нм после добавления индуктора агрегации и формирования тромбоцитарных агрегатов (см. рис. 1).



3. Активность фибринолиза можно оценить при помощи двух тестов: определение D-димеров и тромбоэластография/тромбоэластометрия.

D-димеры являются маркером фибринолиза. Тест на определение D-димеров указывает на факт работы фибринолитической системы в ответ на образование (внутрисосудистое или внесосудистое) крупных фибрин-мономеров и фибрина, в том числе нестабилизированного.

ВАЖНО! Диагностическая ценность определения D-димеров в ряде ситуаций сомнительна, поскольку данный тест имеет высокую чувствительность (до 99 %) и низкую специфичность (30 %), то есть может реагировать не только на процесс тромбообразования и фибринолиза, но и на воспалительные процессы, обширные травмы (все процессы, связанные с фибринолизом).

Тромбоэластография:

- ▶ выявляет гиперкоагуляцию и суммарный эффект имеющихся условий и воздействий на гемостаз в цельной (!) крови;
- ▶ качественно отражает активность фибринолиза;
- ▶ непригодна для контроля за дозированием антикоагулянтов;
- ▶ допускается, но пока широко не рекомендована в большинстве клинических протоколов.

Рисунок 1. Схема работы оптического агрегометра.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Требования и ожидания:

- ▶ позволяют предположить причины нарушений (см. рис. 2);
- ▶ должны обеспечить представление о состоянии системы свертывания крови, фибринолитической системы, тромбоцитов, участии эритроцитов и лейкоцитов в процессе гемостаза и максимально отражать процесс in vivo, где используется проба с цельной (!) кровью;
- ▶ должны дать дополнительные данные о состоянии системы гемостаза (клиника + ответ на проводимую гемостатическую или антикоагулянтную терапию, индивидуально);
- ▶ должны быть универсальными.

Тест тромбодинамики (динамика объемного роста сгустка) выявляет гиперкоагуляцию, суммарный эффект условий и воздействий в плазме. Используется в основном в научно-исследовательских целях, в практическом здравоохранении применение данного теста ограничено.

- Недостатки методики:
- ▶ не анализирует тромбоциты и эритроциты;
 - ▶ является сугубо лабораторной методикой, требующей длительной и тщательной подготовки проб и обученного персонала;
 - ▶ трудоемкость, дороговизна, непригодность для дозирования;
 - ▶ допускается, но не рекомендована клиническими протоколами.

- Локальные тесты
- Тесты генерации тромбина
- Тромбоэластография
- Тромбодинамика

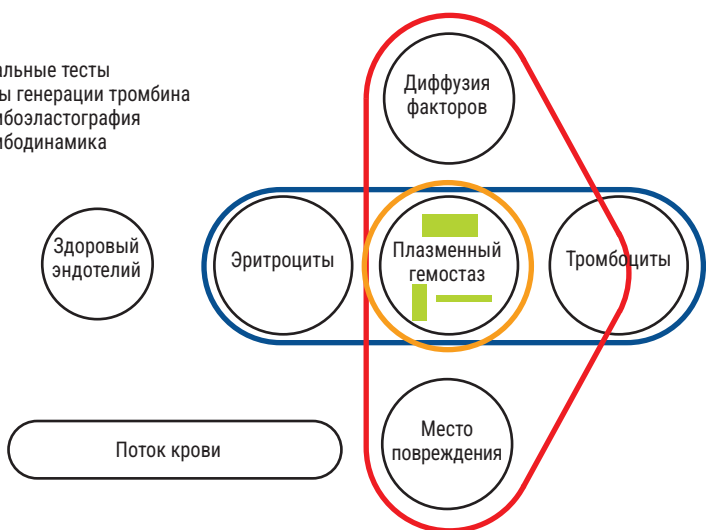


Рисунок 2. Глобальные коагулологические тесты.

Генетические и иммунологические методы

«Медицинский вестник» № 14 (3 апреля 2025 г.)

Генетические методы позволяют выявить мутации генов, определяющих формирование отдельных факторов свертывания, фибринолиза и других участников гемостаза, таких как фактор V Лейден, ген протромбина (FII) (см. табл. 1).

В иммунологических исследованиях концентрация исследуемых факторов определяется с помощью моноклональных антител (определение концентрации гомоцистеина).

Таблица 1. Данные генетического паспорта (мутаций генов F2, F5 не выявлено).

АББРЕВИАТУРА И НАЗВАНИЕ ГЕНА	ФУНКЦИИ ГЕНА	АЛЛЕЛИ ГЕНА
Анализ генов, связанных с нарушениями нормального физиологического течения беременности		
APOE (ген аполипопротеина E) Cys112Arg; ARG158Cys	Белок APOE – фермент, играющий важную роль в метаболизме липидов. Носители аллелей E2 и E4 предрасположены к нарушению липидного обмена, нарушению кровообращения и невынашиванию беременности.	E3/E3 +/-
F2 (ген II фактора свертывания крови – протромбина) G20210A	Мутация гена протромбина является фактором риска многих осложнений беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Риск потери плода в первом триместре.	G/G +/-
F5 (ген V фактора свертываемости крови, мутация Лейдена) G1691A	У женщин с мутацией F5 обнаруживают тромбозы в плаценте, что повышает риск развития осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности.	G/G +/-
F13A1 (ген XIII фактора свертывания крови) Val34Leu	У носителей аллеля Leu количество фибриназы соответствует показателям нормы, но активность этого фермента повышена в 2–3 раза. Аллель Leu наблюдается у женщин с привычным невынашиванием беременности. Риск привычного невынашивания беременности еще выше у носителей аллеля в сочетании с вариантом 4G/4G в гене PAI-1.	Val/Val +/-
PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена) 4G/5G	Регулирует процесс фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 при гипоксии приводит к снижению фибринолиза. Аллель 4G или генотип 4G/4G – привычное невынашивание беременности, увеличение риска тяжелого гестоза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная гибель плода.	5G/4G +/-

Таблица 2. Общая характеристика лабораторных методов, используемых для выявления нарушений системы гемостаза.

ПОКАЗАТЕЛЬ	СОКРАЩЕНИЕ	ЧТО ОЦЕНИВАЕТ	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Классические тесты гемостаза			
Протромбиновое время	ПВ (РТ)	Внешний путь коагуляции (факторы II, V, VII, X)	Удлинение при дефиците факторов, заболеваниях печени, ДВС-синдроме
Международное нормализованное отношение	MHO (INR)	Контроль антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К	Используется при терапии варфарином, целевые значения зависят от клинической ситуации
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	АЧТВ (АРТТ)	Внутренний путь коагуляции (факторы VIII, IX, XI, XII)	Удлинение при дефиците факторов внутреннего пути, гепариновой терапии
Фибриноген	Fbg	Концентрация фибриногена в плазме	Повышение при воспалении, беременности, снижение при ДВС-синдроме, заболеваниях печени
D-димер	–	Продукты деградации фибрина	Повышение при тромбозах, ДВС-синдроме, инфекции, беременности
Тромбиновое время	ТВ (ТТ)	Превращение фибриногена в фибрин	Удлинение при гипофибриногемии, ДВС-синдроме, терапии гепарином
Антитромбин III	AT III	Физиологический антикоагулянт	Дефицит ассоциирован с риском тромбозов
Протеин С	PC	Антикоагулянтный белок	Дефицит увеличивает риск венозных тромбозов
Протеин S	PS	Кофактор протеина С	Дефицит увеличивает риск венозных тромбозов
Глобальные тесты гемостаза			
Тромбоэластография/Ротационная тромбоэластометрия	ТЕГ (TEG)/ROTEM	Вся коагуляционная цепь: образование и лизис фибрина, механические свойства сгустка	Используется для оценки коагулопатий, мониторинга антикоагулянтной терапии, ведения массивных кровотечений
Тромбодинамика	–	Пространственная динамика роста тромба, активность прокоагулянтных и антикоагулянтных систем	Повышенная активность – риск тромбозов, сниженная – риск кровотечений, используется при тромбофилиях и гемофилиях
Тесты диагностики АФС			
Волчаночный антикоагулянт	LA	Наличие антифосфолипидных антител	Положительный результат связан с риском тромбозов, осложнений беременности
Антикардиолипидные антитела	aCL	Антитела к кардиолипину	Используются для диагностики антифосфолипидного синдрома
Антитела к β2-гликопротеину I	β2-GPI	Антитела, специфичные для диагностики АФС	Повышенный уровень ассоциирован с тромбофилией
Тесты диагностики болезни Виллебранда			
Фактор фон Виллебранда	vWF	Количество и функция vWF	Снижение при болезни Виллебранда, повышение при воспалении
Ристоцетиновый кофактор	RCo	Функциональная активность vWF	Нарушение агрегации тромбоцитов при болезни Виллебранда