

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ России

Основы гемостаза и методы диагностики его нарушений

Шулутко Е.М.

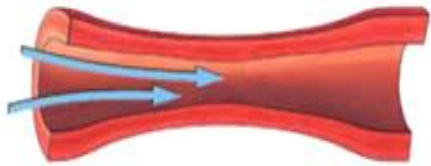
I съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-
реаниматологов

Москва, 13-15 октября 2014 года

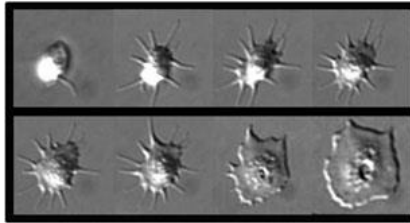
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Повреждение сосудистого русла

Сосудистый
гемостаз



Клеточный
гемостаз



Плазменный
гемостаз

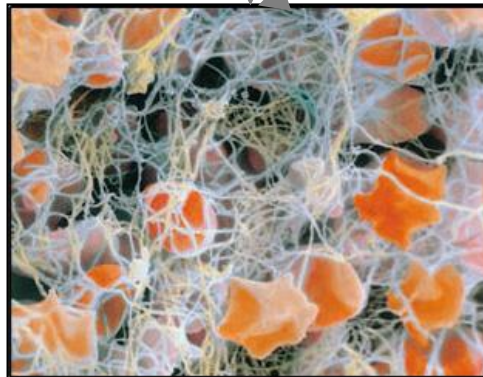
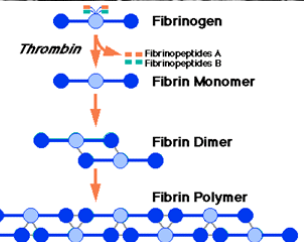
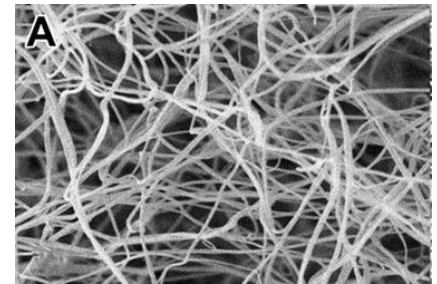


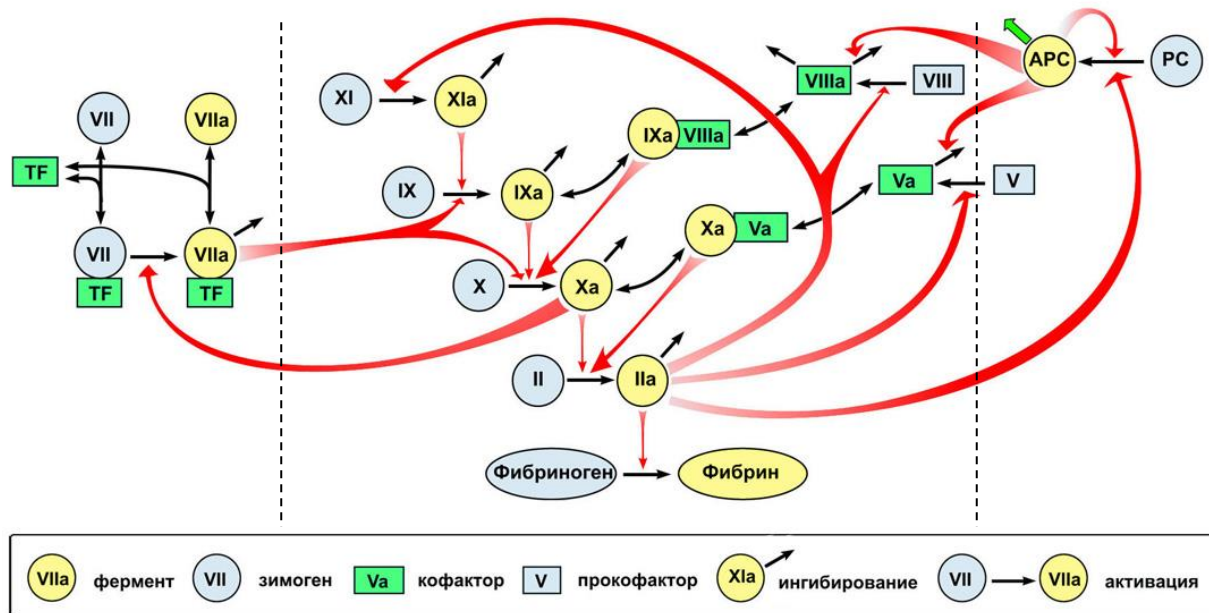
СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Система свертывания крови состоит из нескольких десятков белков, взаимодействующих друг с другом во множестве реакций. Такое устройство системы необходимо для эффективного управления процессом образования фибринового сгустка.

Активация системы в месте повреждения

Пространственный рост сгустка

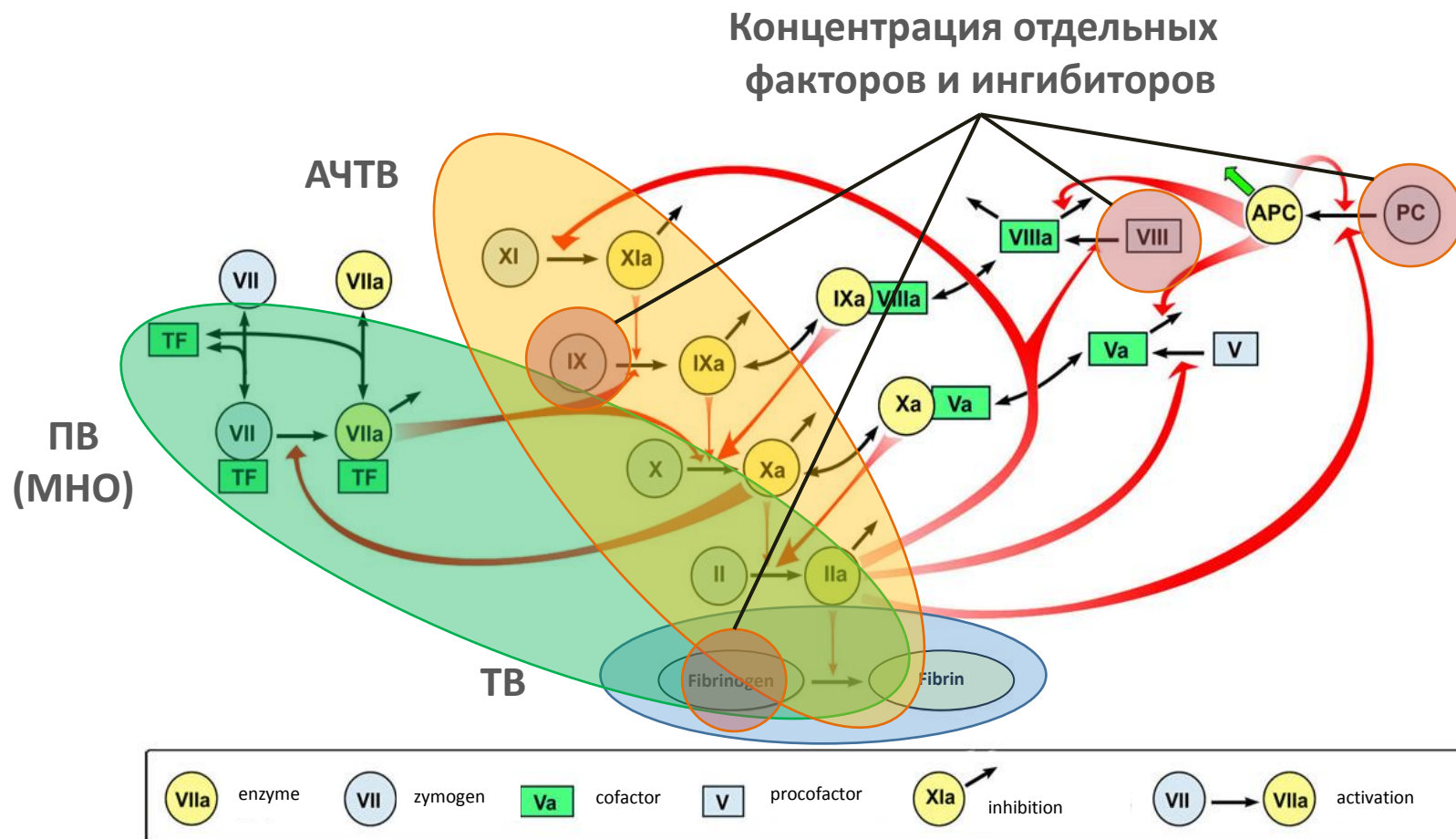
Остановка роста сгустка



Стадии свертывания выделены как во времени, сменяя друг друга, так и в пространстве, происходя в разных частях сгустка.

ДИАГНОСТИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

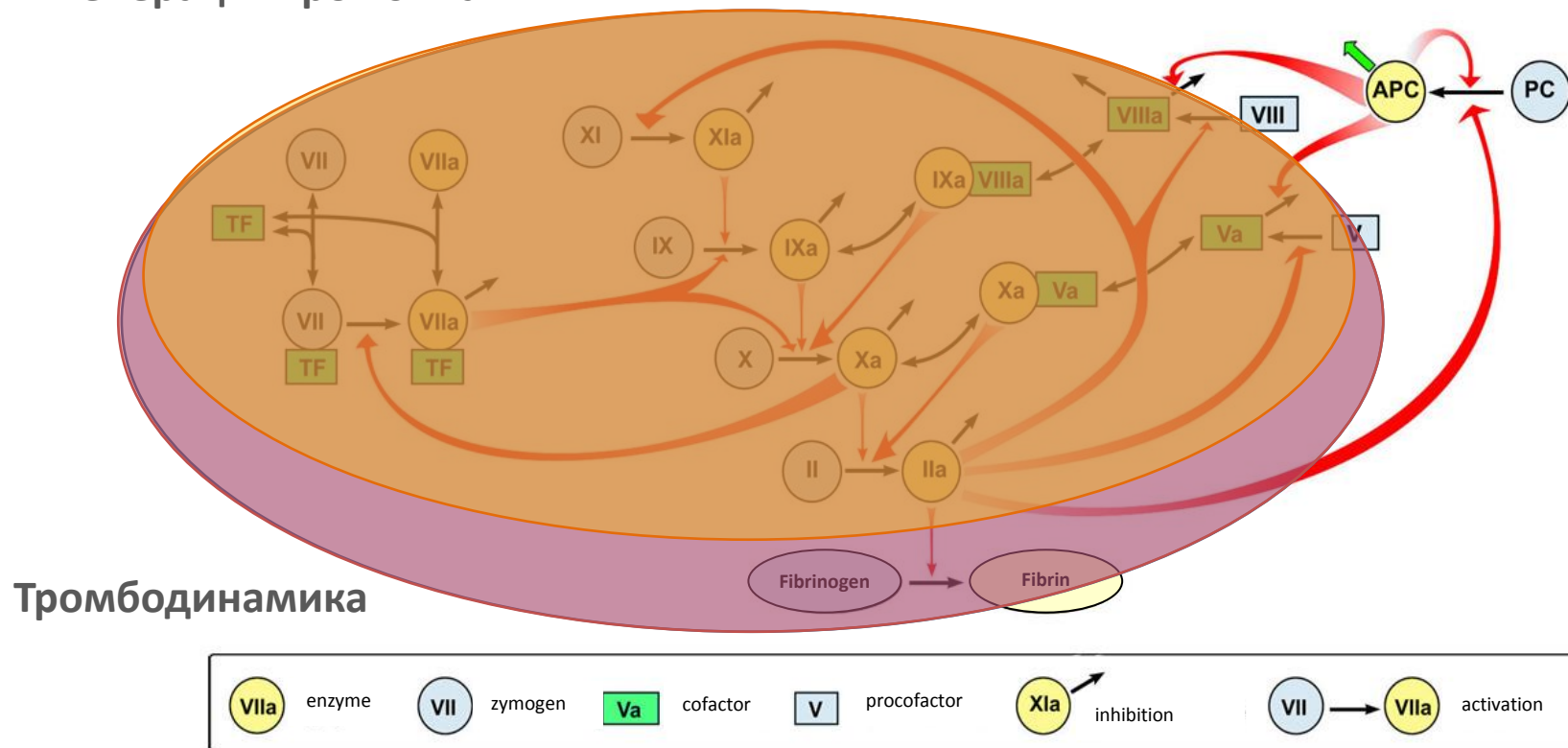
ЛОКАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ



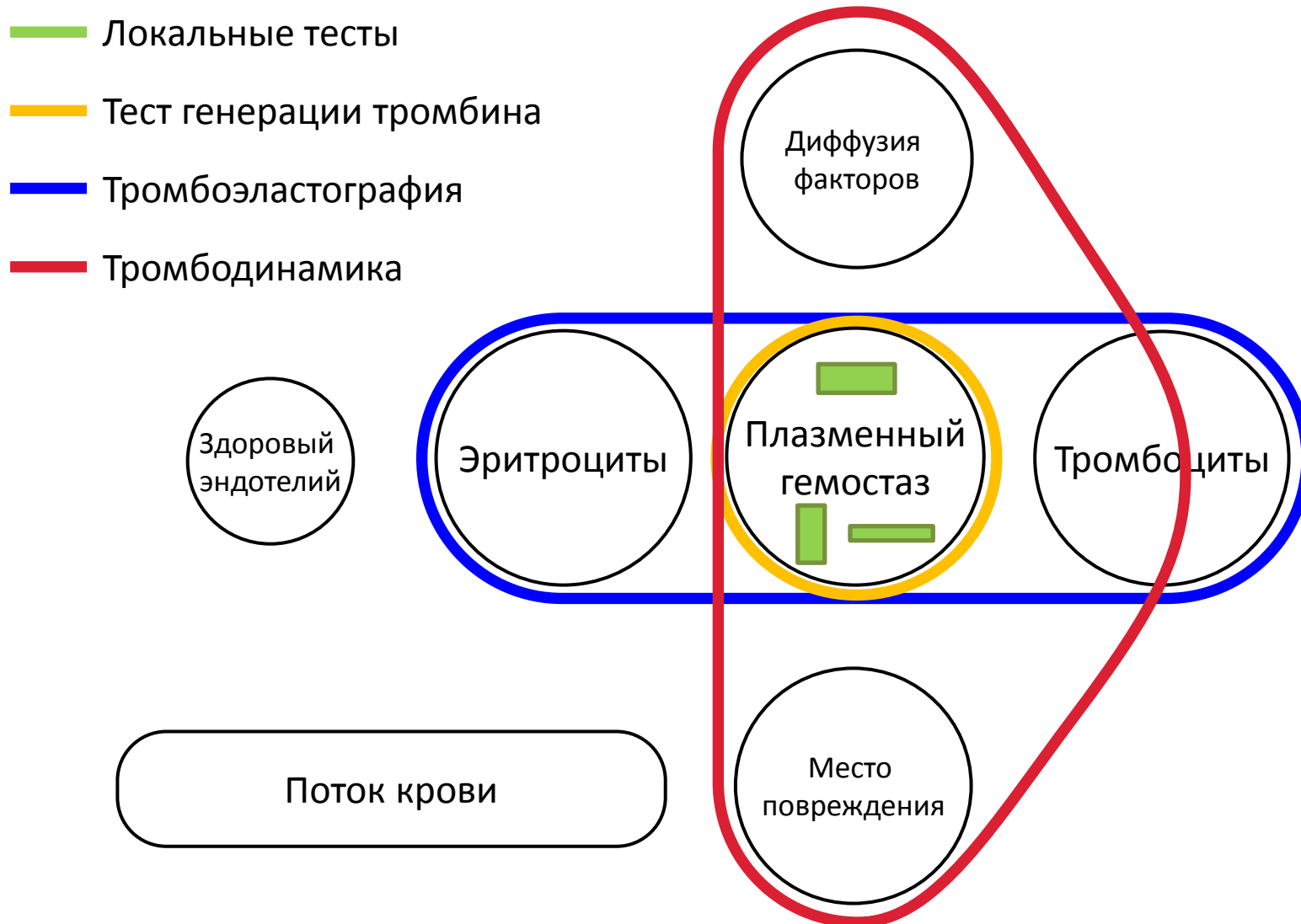
ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Генерация тромбина

Тромбоэластография

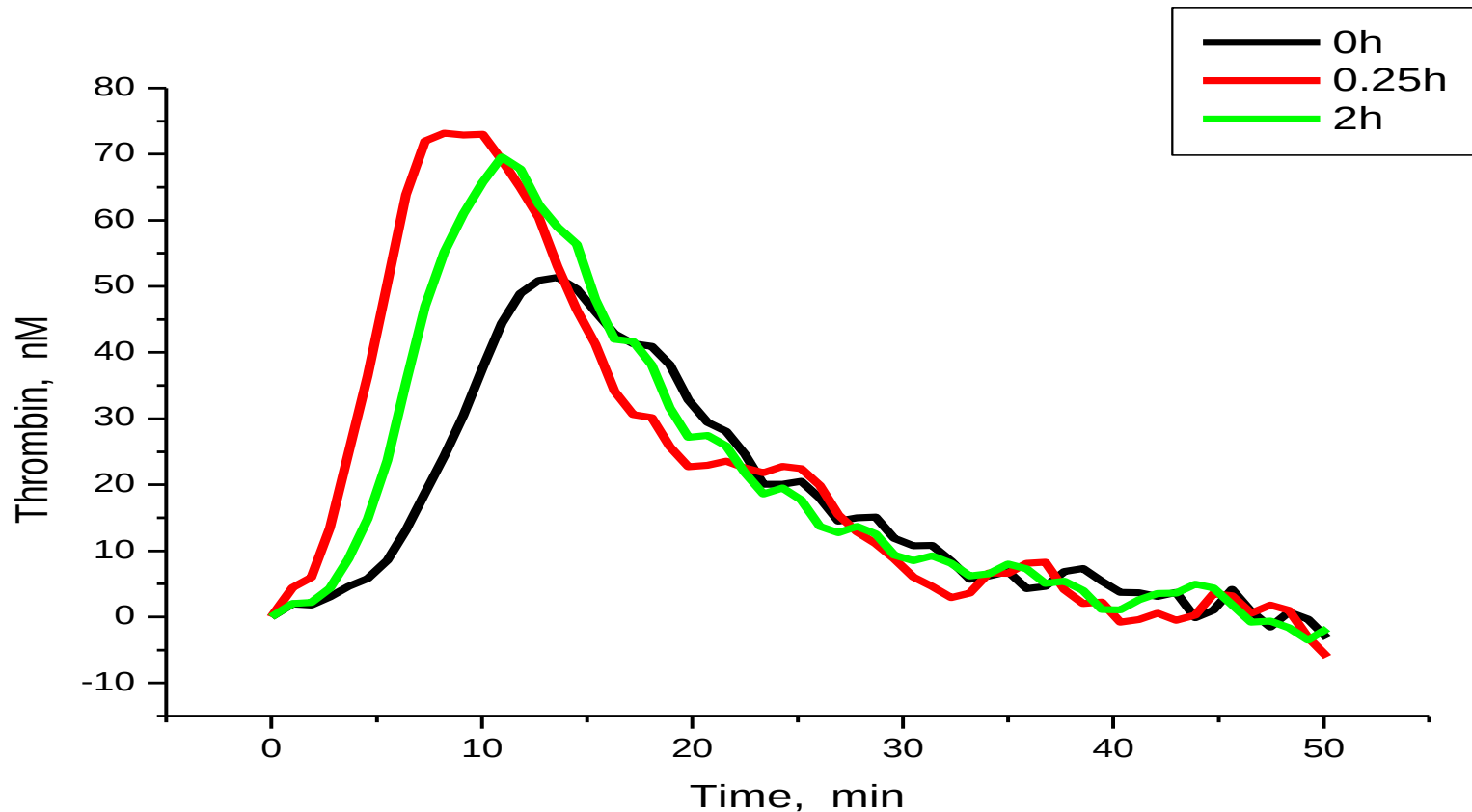


ПРЕИМУЩЕСТВО ГЛОБАЛЬНЫХ ТЕСТОВ ГЕМОСТАЗА



Тест генерации тромбина

Клиническое наблюдение Желудочное кровотечение у пациентки с иммунной тромбоцитопенией.
До и после введения rFVIIa (114 мкг/кг).



Тромбоэластография: метод основан на измерении физических вязкоэластических свойств кровяного сгустка



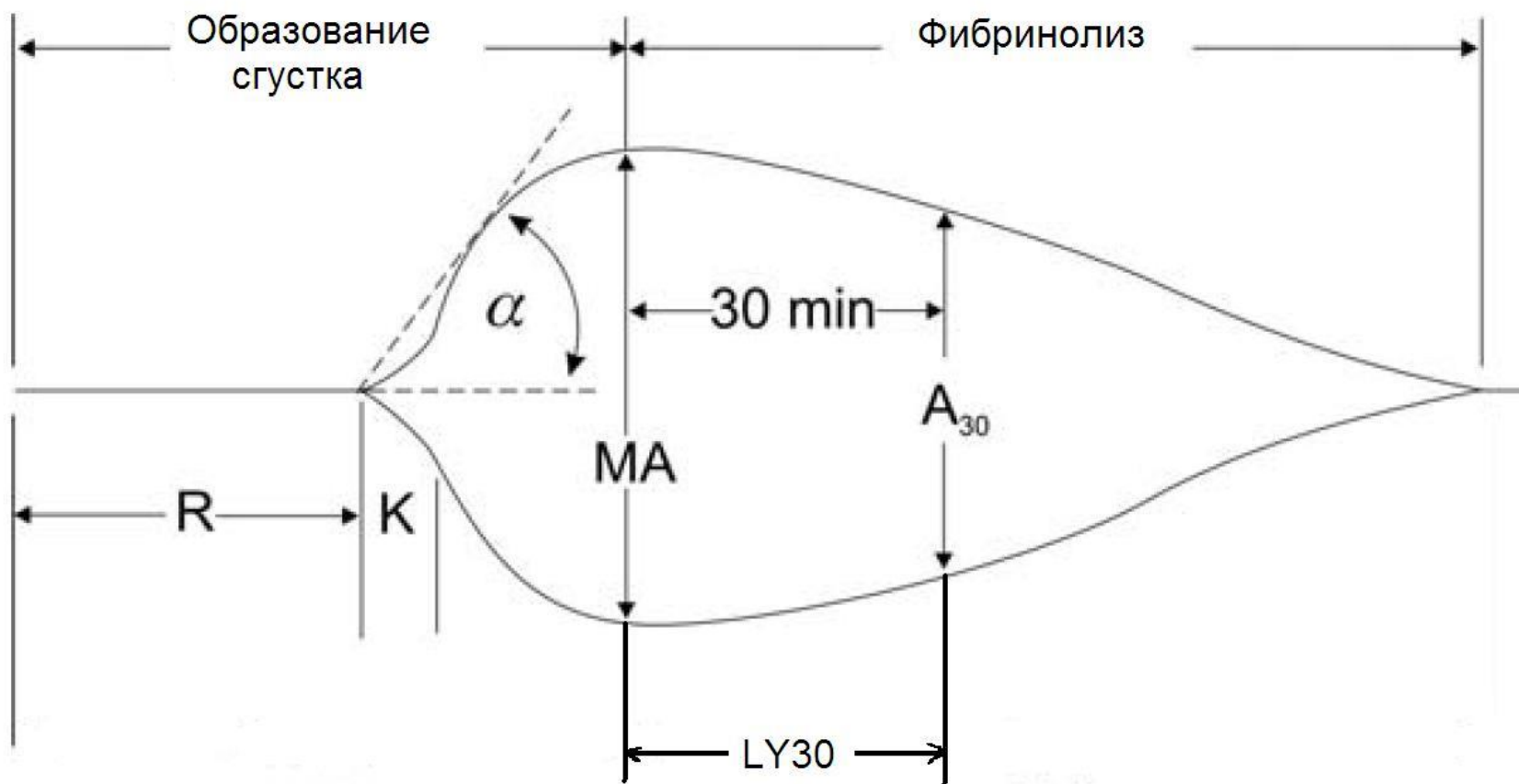
R - время реакции (от начала измерения до начала образования сгустка)

K - время образования сгустка

Угол α – скорость образования сгустка

MA – максимальная амплитуда

LY30 – 30-минутный лизис сгустка



Характер кривой ТЭГ при различных состояниях гемостаза



Нормокоагуляция: R, K, MA, угол α – нормальные значения



Наличие свободного гепарина в крови: R, K – удлинены, MA, угол α – снижены



Тромбоцитопения/тромбоцитопатия, лечение антиагрегантами: R – норма, K – удлинено, MA снижена



Гиперфибринолиз, лечение тромболитиками: R – норма, MA – постоянное снижение.



Гиперкоагуляция: R, K – укорочены, MA, угол α – увеличены



ДВС синдром:

Стадия 1- гиперкоагуляция с вторичным гиперфибринолизом



Стадия 2 - гипокоагуляция

Возможности методики ТЭГ

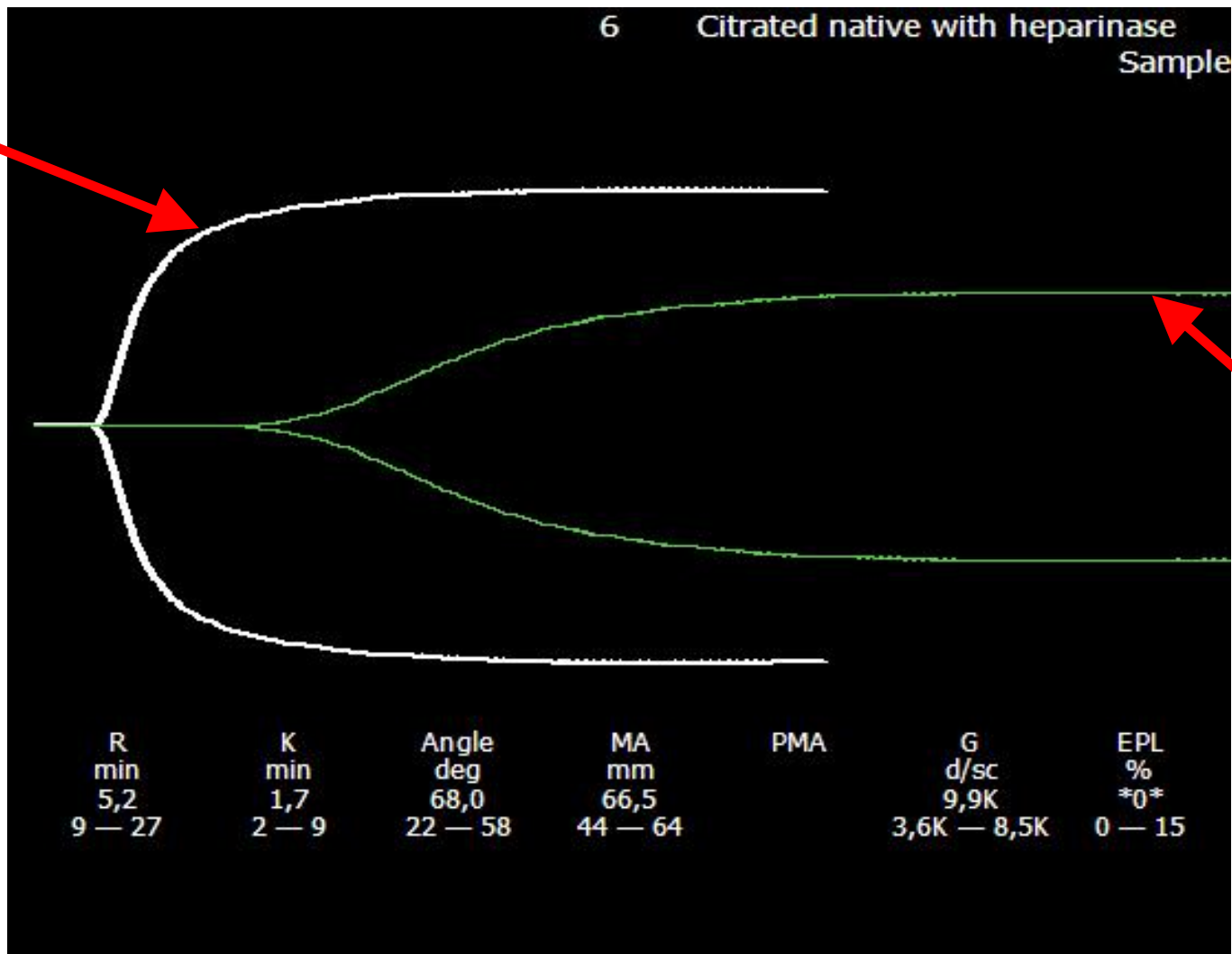
Выполнение специфических тестов с помощью реагентов:

1. с каолином – сокращение времени постановки пробы до 10-15 минут (классическая ТЭГ – 20-30 минут)
2. с гепариназой – оценка гемостаза в присутствии гепарина, степень нейтрализации гепарина,
3. «RapidTEG» - тест с каолином и тканевым фактором – экспресс оценка конечного этапа свертывания (5-7 минут),
4. «Functional Fibrinogen» - тест определения функциональной активности фибриногена,
5. «Platelet Mapping ADP» - тест с АДФ для оценки эффективности применения «Плавикса»,
6. «Platelet Mapping AA» - тест с арахидоновой кислотой для оценки эффективности «Аспирина».

Тест с гепариназой для оценки эффективности гепаринотерапии



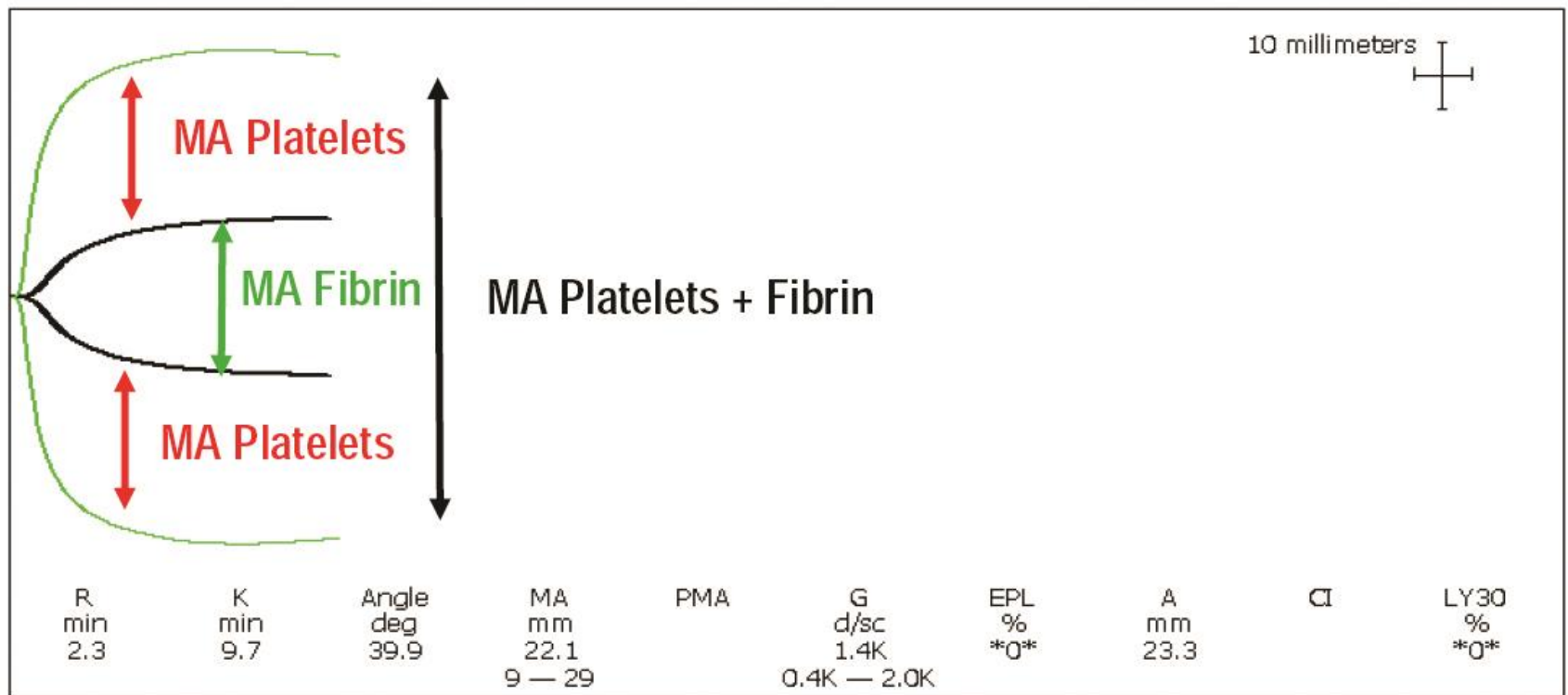
Кювета с
гепариназой



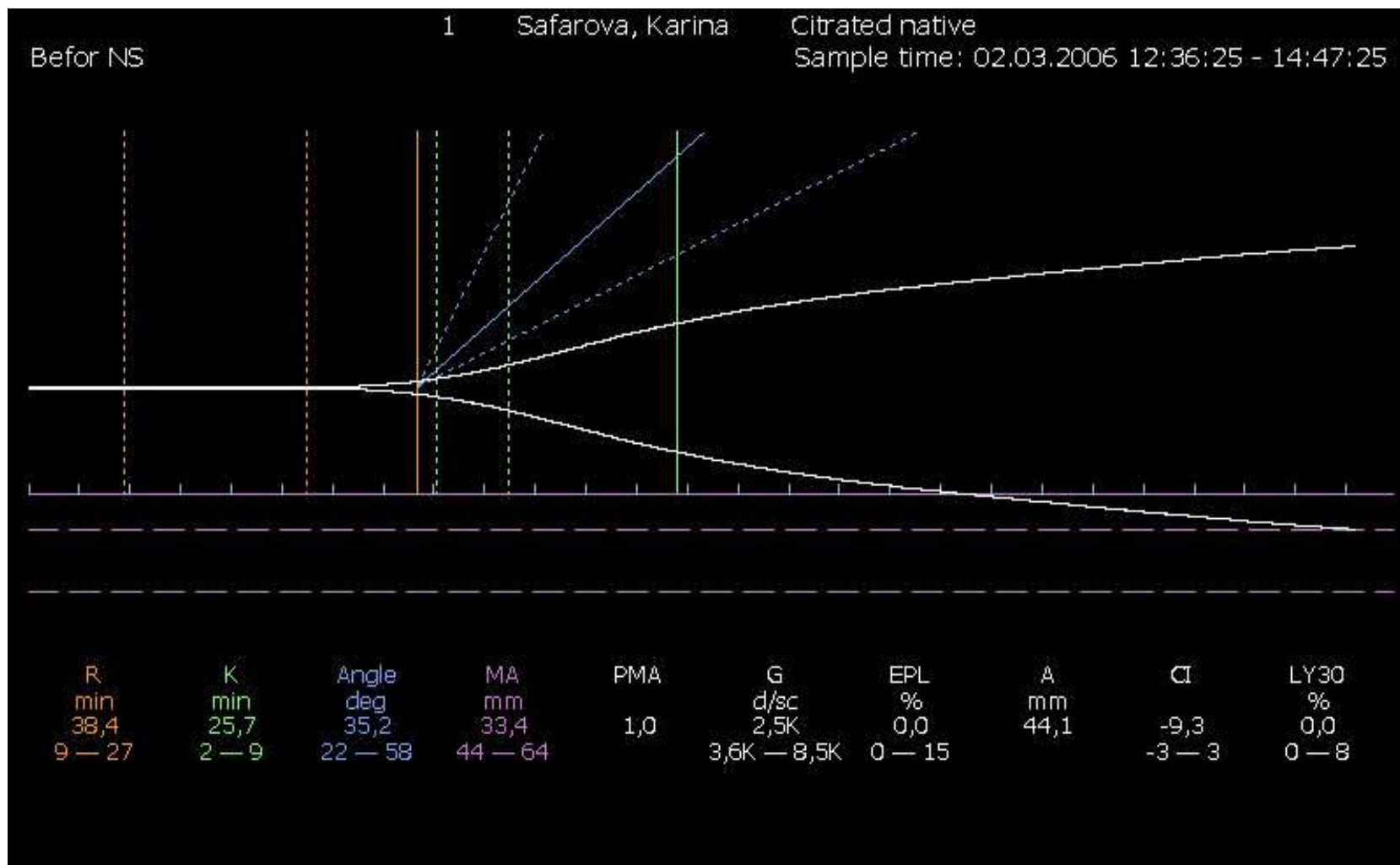
Обычная
кювета

Активный фибриноген: схема теста

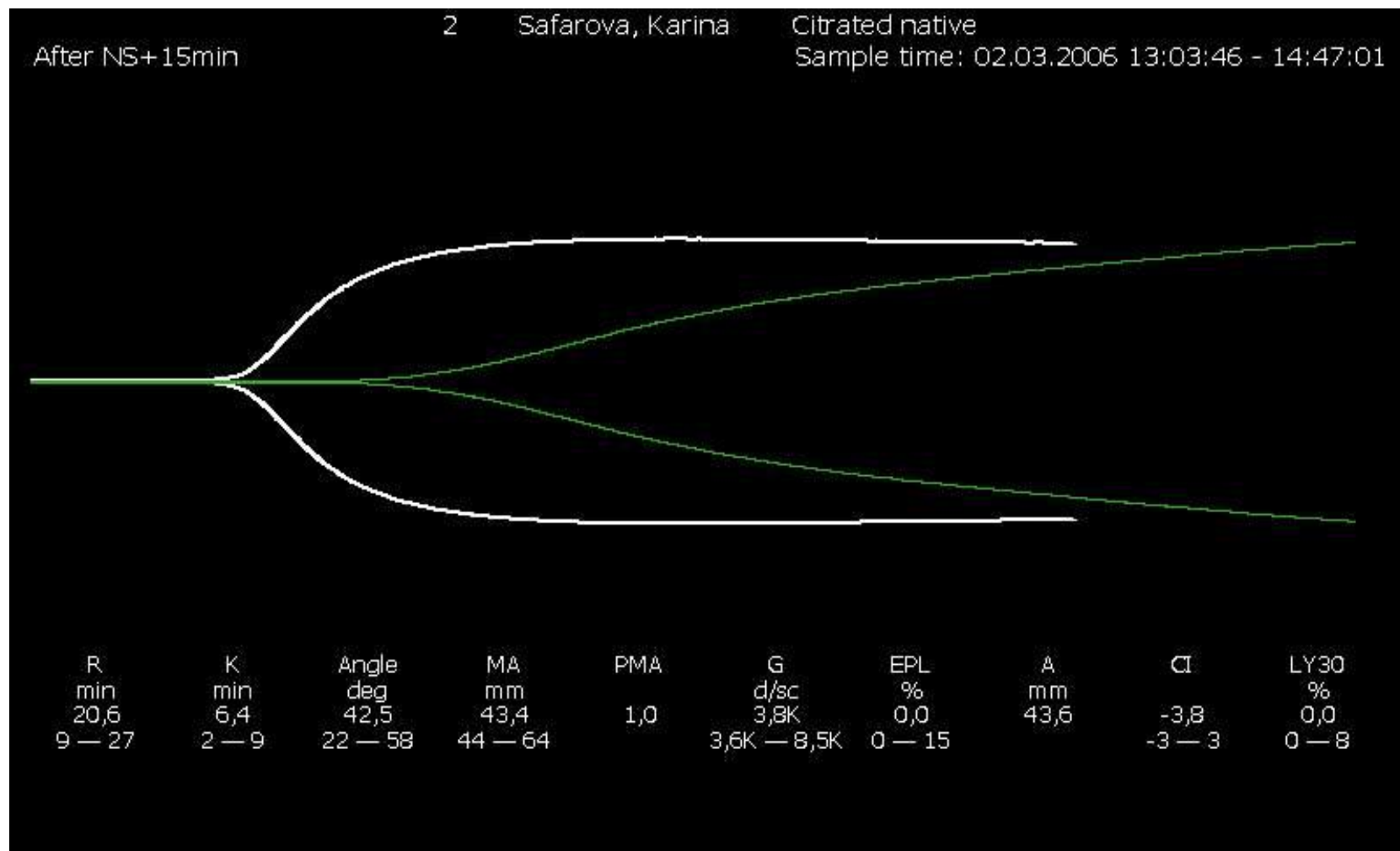
MAP = 51.4 ANGp = 33.6 3 Functional fibrinogen level
 FLEV = 403.3 mg/dl Sample: 3/30/2006 11:19AM-11:47AM



Желудочное кровотечение у пациентки с иммунной тромбоцитопенией (Тр $50 \times 10^9/\text{л}$) и гепатитом С. ТЭГ до введения rFVIIa.

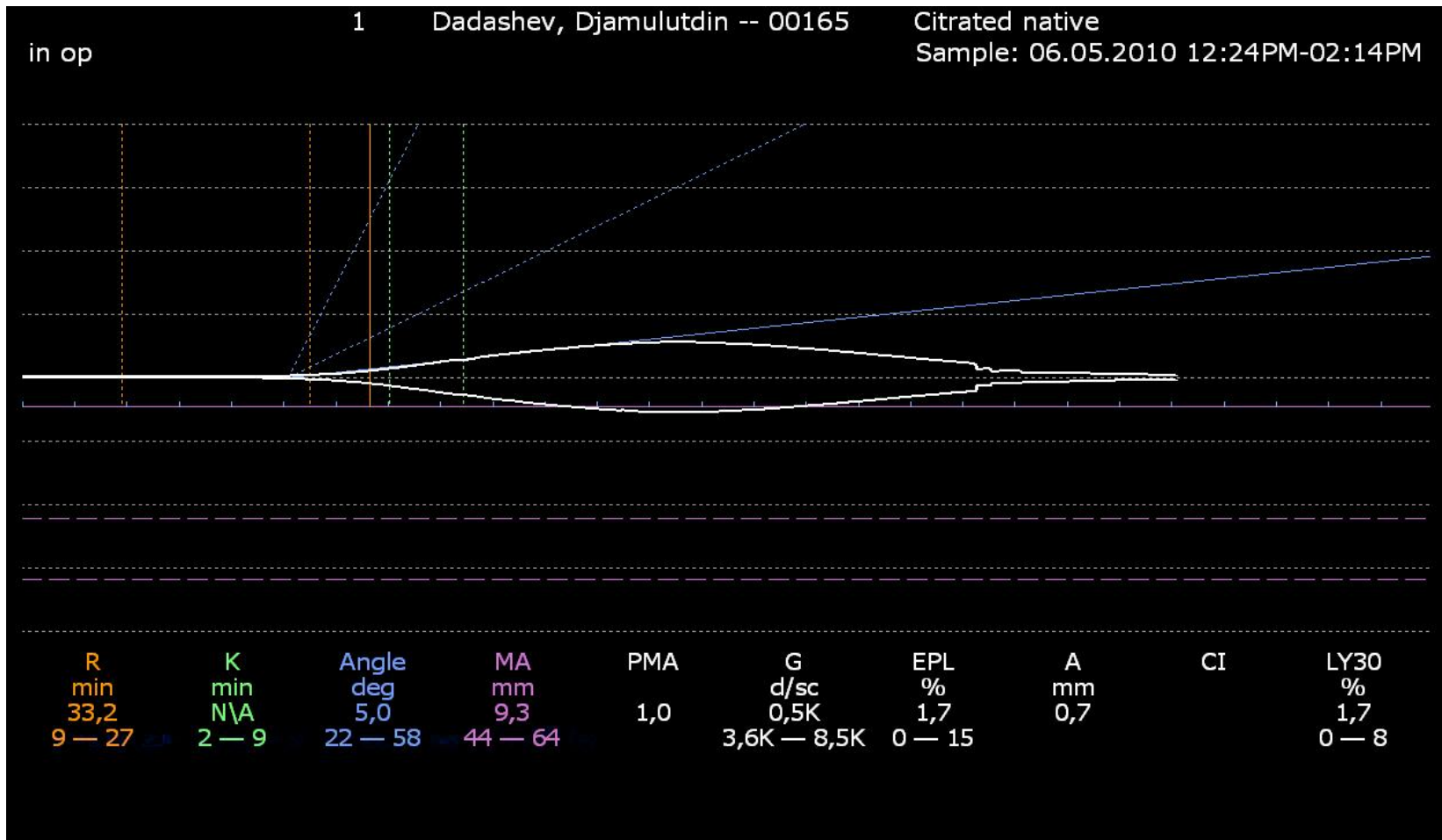


Желудочное кровотечение у пациентки с иммунной
тромбоцитопенией (Тр $50 \times 10^9/\text{л}$) и гепатитом С.
ТЭГ через 15' после введения rFVIIa (114 мкг/кг).

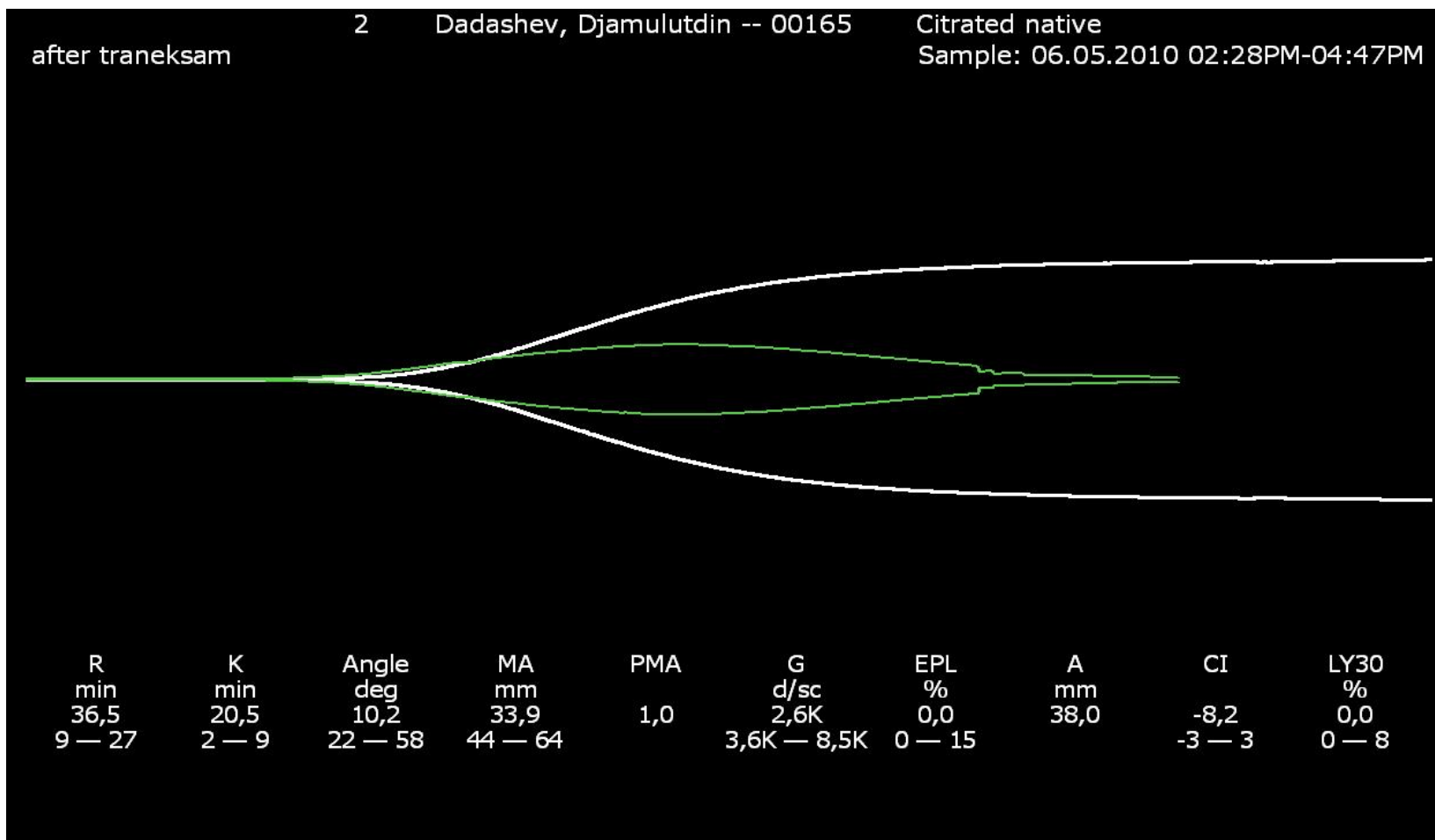


Спленэктомия у больного сублейкемическим миелозом.

Тромбоцитопения, фибринолиз, кровотечение.



Спленэктомия у больного сублейкемическим миелозом. Антифибринолитический эффект Транексама 15 мг/кг .

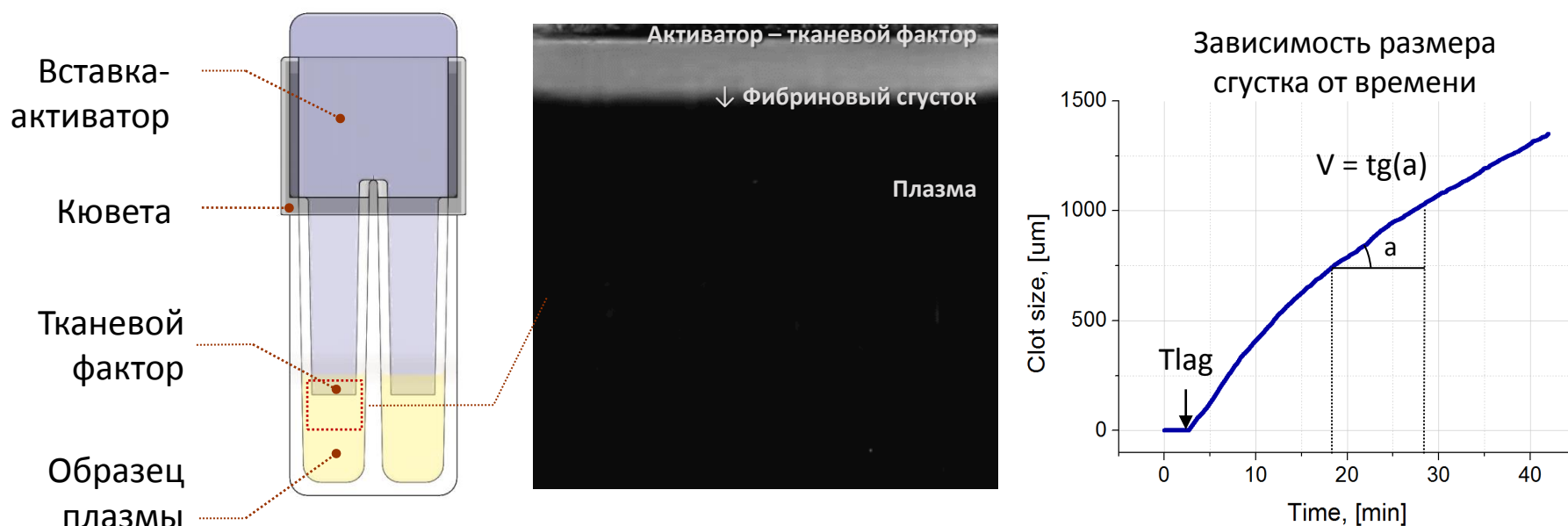


Преимущества тромбоэластографии

- Исследование гемостаза в цельной крови
- Оценка плазменного и тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови
- Выявление гиперфибринолиза
- Выявление эффектов гепаринов и антиагрегантов
- Учет температуры пациента
- Простота и быстрота выполнения
- Сохранение результатов в базе данных, возможность сравнения с предыдущими исследованиями

Физический принцип теста тромбодинамика

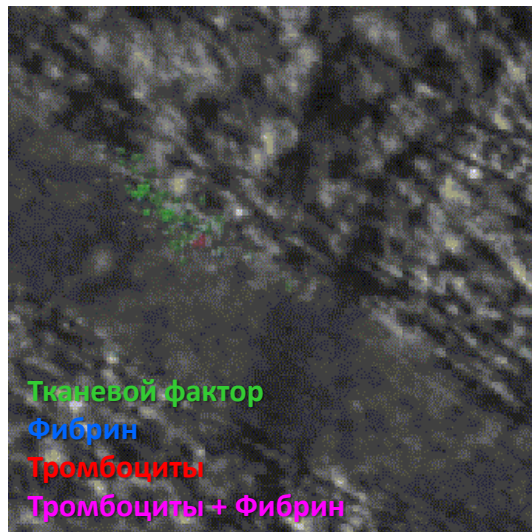
В тесте тромбодинамика имитируется повреждение стенки сосуда и регистрируется процесс роста фибринового сгустка от локализованного активатора свертывания.



Скорость роста сгустка V , конечный размер сгустка CS и время задержки роста $Tlag$ являются основными диагностическими параметрами теста.

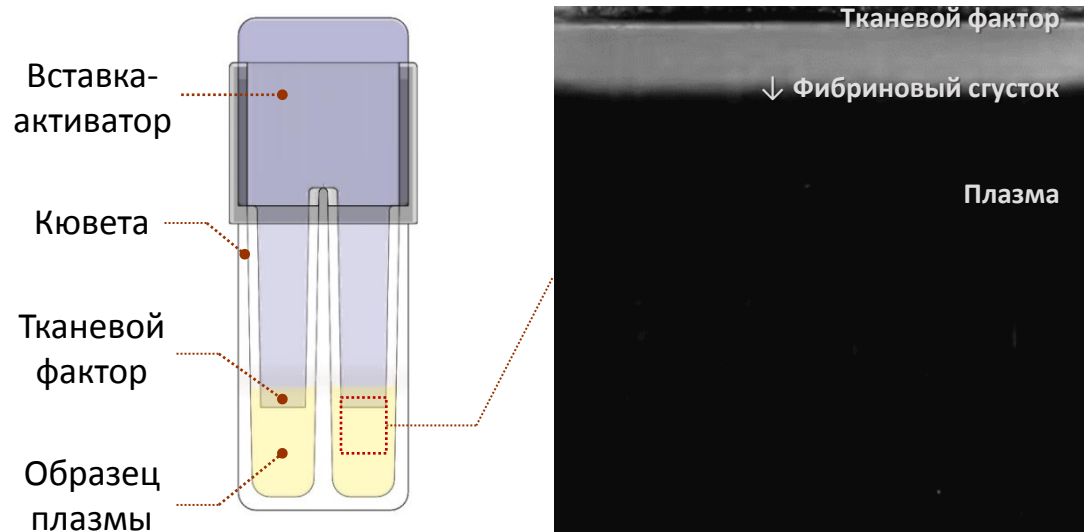
Физиологичность экспериментальной модели теста

Рост тромба **в сосуде**
in vivo от поврежденной
стенки сосуда



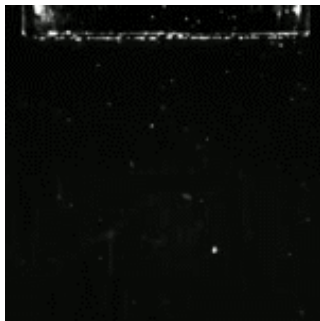
Falati et al., Nature medicine, Vol 8, №10, 2002

In vitro рост сгустка **в тесте** тромбодинамики от
активатора, имитирующего место повреждения
сосудистой стенки

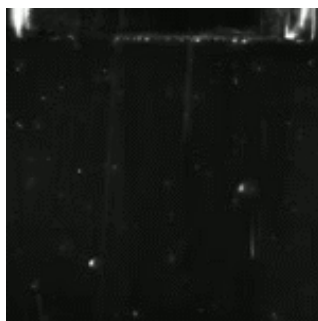


Характерные примеры тромбодинамики

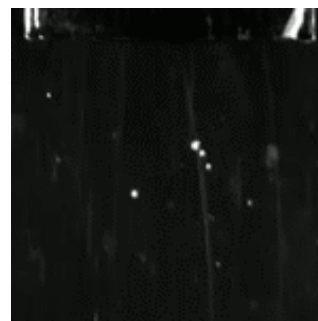
Видео роста сгустка



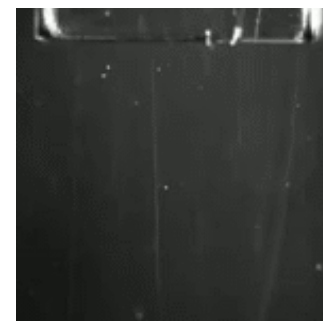
Норма



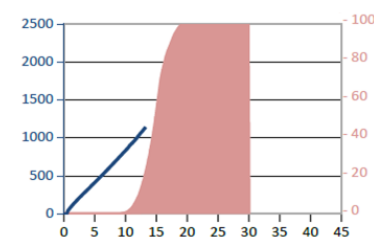
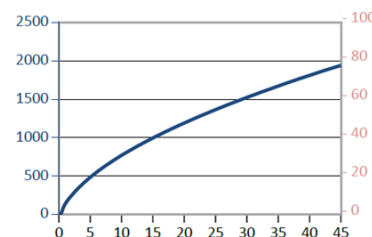
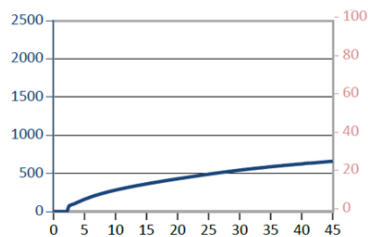
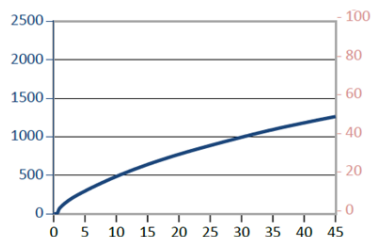
Гипокоагуляция
(дефицит фактора,
эффекты АКТ)



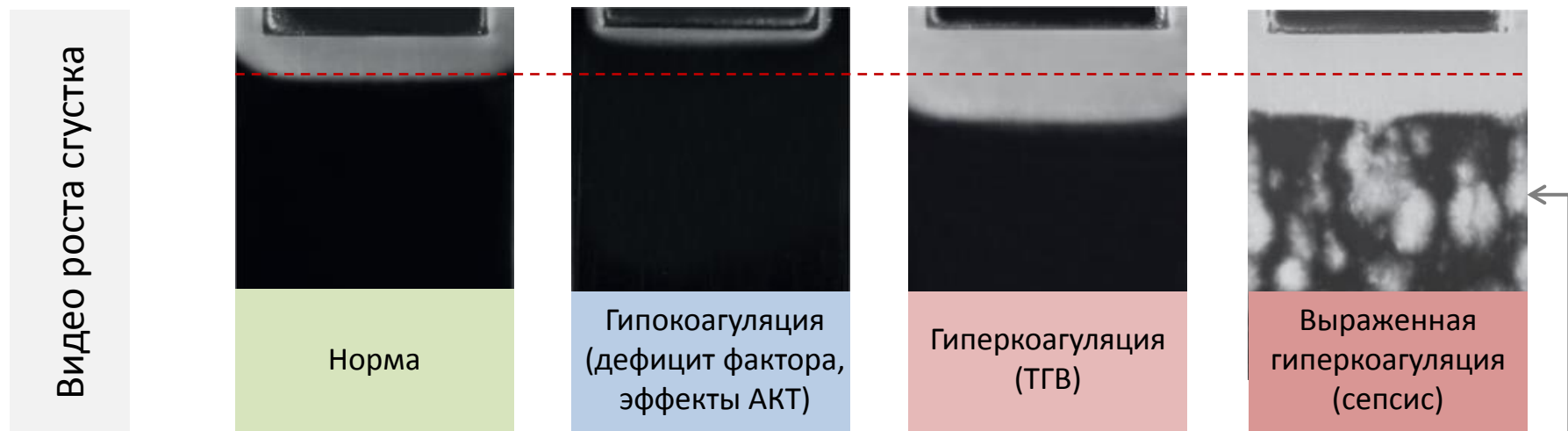
Гиперкоагуляция
(ТГВ)



Выраженная
гиперкоагуляция
(сепсис)



Характерные примеры тромбодинамики



Скорость роста сгустка
V, [мкм/мин]

[20 – 29]

15

40

38

Размер сгустка,
CS, [мкм]

[800 – 1200]

400

2000

1600

Время появления
спонтанных сгустков,
Tsp, [мин]

> 30

-

-

15

Спонтанные сгустки - симптом резко патологического состояния, характерный для прокоагулянтных изменений крайней степени выраженности.

Клиническое применение тромбодинамики

- Оценка выраженности прокоагулянтных изменений, в том числе при беременности, в послеоперационном периоде и при начальных стадиях ДВС-синдрома
- Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (НФГ, НМГ, варфарин, анти-Ха, анти-IIa)

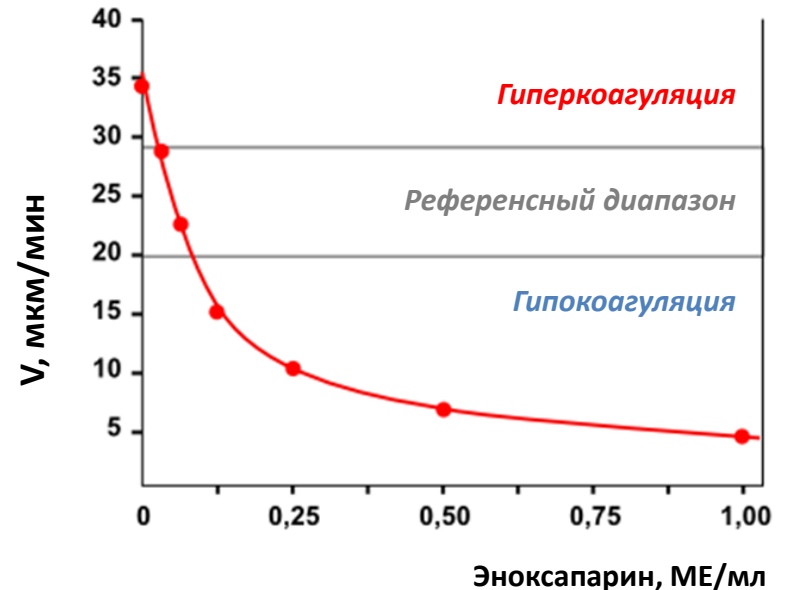
- НФГ
НМГ
Варфарин



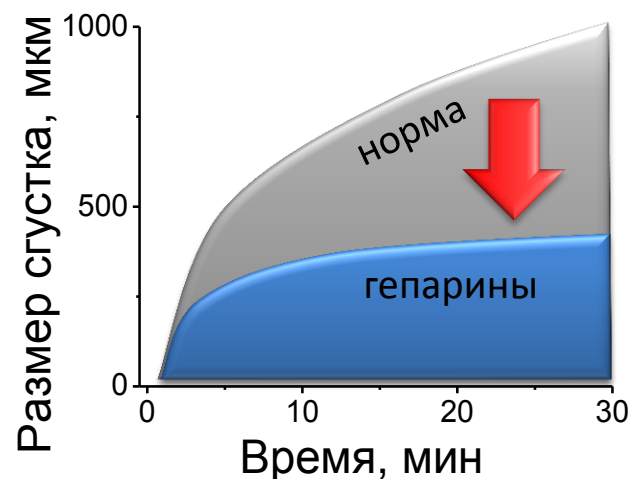
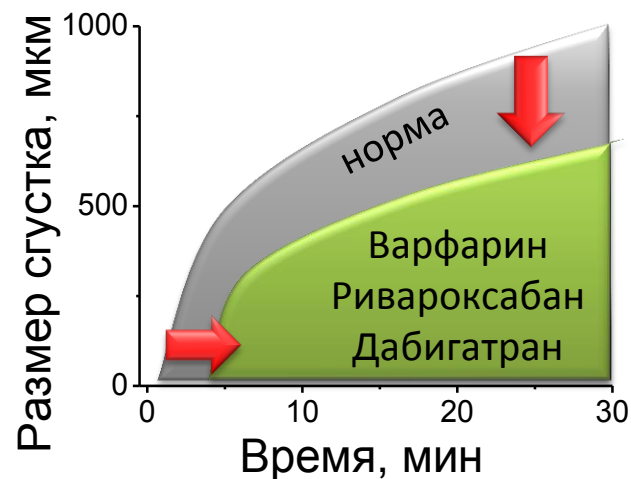
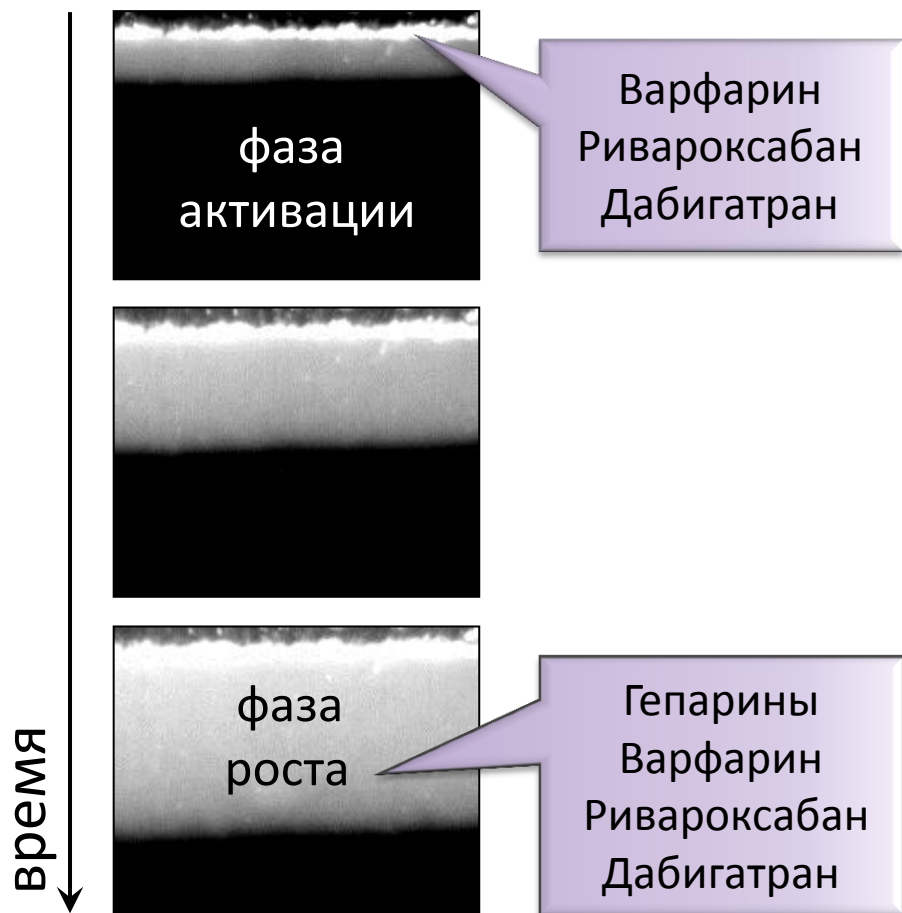
- Дабигатран
Ривароксабан
Варфарин



Изменение скорости роста сгустка (V)
для пациентов после операции артропластики
при разных концентрациях НМГ. *In vitro*.

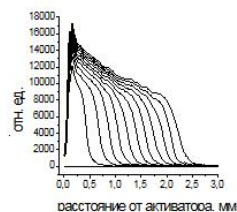


Механизм действия антикоагулянтных препаратов на рост сгустка в пространстве

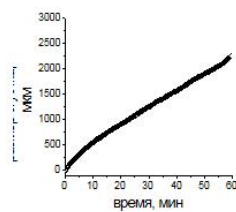


Больной Ш, 83 лет. Влияние бемипарина 3500 МЕ на плазменный гемостаз (тромбодинамика).

Профили сгустка

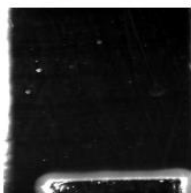


зависимость размера сгустка от времени



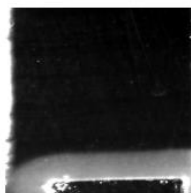
Фотографии сгустка

через 5 мин

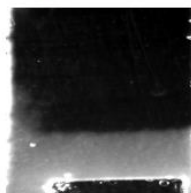


показания пациента

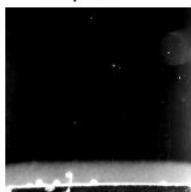
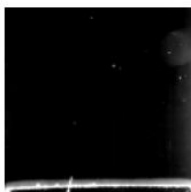
через 25 мин



через 50 мин

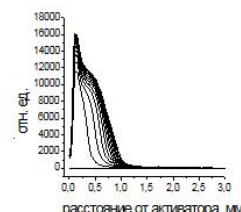


норма

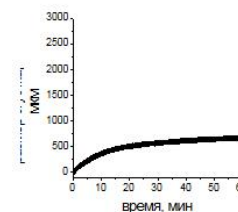


До введения бемипарина

Профили сгустка

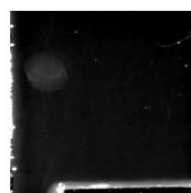


зависимость размера сгустка от времени



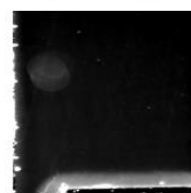
Фотографии сгустка

через 5 мин

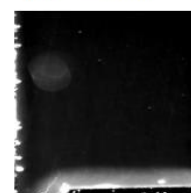


показания пациента

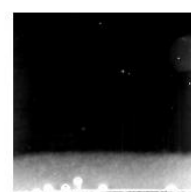
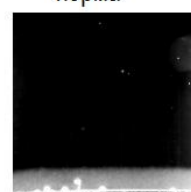
через 25 мин



через 50 мин



норма



Через 3 часа после 3500 МЕ
бемипарина подкожно

ТЕСТ ТРОМБОДИНАМИКИ

- Позволяет с высокой точностью диагностировать нарушения гемостаза как гипо-, так и гиперкоагуляционного характера
- Чувствителен к любым видам основных антикоагулянтов (НМГ, НФГ, варфарина)
- Позволяет оценивать эффективность антикоагулянтной терапии (имеет четкие целевые диапазоны эффективности)
- Позволяет проводить точную коррекцию антикоагулянтной терапии на основании результатов теста при помощи простой формулы или с помощью таблицы пересчета.

Гемостаз при нормальной беременности

Гиперкоагуляция:

факторы свертывания,
индикаторы генерации тромбина,
ингибиторы фибринолиза

Антикоагуляция:

ингибиторы свертывания,
медиаторы и индикаторы
фибринолиза

Повышение при
беременности

Fibrinogen vWB FVII
FX FIX FVIII FXII Pai-1
TAT-complex TAFI
Prothrombin fragment 1+2

Возможно
повышение,
снижение или
без изменений

FV FXIII FXI

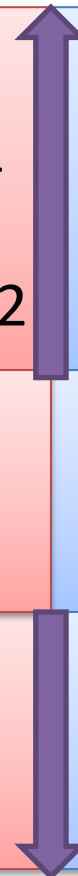
Снижение при
беременности

Platelet count

D-dimer
Fibrinopeptide A

Protein C
Antithrombin

Protein S
tPA



Протромботические состояния при беременности

- Антифосфолипидный синдром.
- Врожденные тромбофилии:
 - Венозные тромбозы
 - Артериальные тромбозы
 - Потеря плода
 - Внутриматочная гибель плода
 - Преэклампсия
- Тромботические микроангиопатии:
 - HELLP-синдром
 - ТТП/ГУС

Состояния повышенного риска кровотечений при беременности

- Тромбоцитопении:
 - Иммунные (ИТП)
 - Неиммунные
- Наследственные коагулопатии:
 - Болезнь Виллебранда
 - Редкие дефициты факторов свертывания (VIII, IX, XI, V, X, VII, XIII, тромбастения Гланцмана)
- Послеродовая приобретенная гемофилия А.
- Вторичные коагулопатии:
 - Дефицит витамина К
 - Печеночная коагулопатия
 - ДВС – коагулопатия потребления
 - Дилуционная коагулопатия
 - Передозировка гепарина
 - Цитратная интоксикация

Приобретенные нарушения гемостаза

Гемодилюция, кровопотеря.

Снижение синтеза:

печеночная недостаточность;
дефицит витамина К;
гипоплазия костного мозга.

Повышенное потребление:

большие раны;
экстракорпоральные методы;
ДВС-синдром;
избыточный фибринолиз;
иммунная тромбоцитопения;
ингибиторы факторов свёртывания.

Влияние медикаментов:

антикоагулянты;
дезагреганты (аспирин и др.);
гепариновая тромбоцитопения.

Гипотермия.

Сосудистые нарушения:

открытые сосуды!!!
местное воспаление;
метаболические нарушения (сахарный диабет, атеросклероз).

Гемостаз при заболеваниях печени

Риск кровотечения	Компоненты гемостаза	Риск тромбоза
Тромбоцитопения Нарушение функции тромбоцитов Повышение продукции NO и простациклина	Первичный гемостаз	Повышение уровня VWF Снижение уровня ADAMTS-13
Низкий уровень коагуляционных факторов II, V, VII, IX, X и XI Дефицит витамина К Дисфибриногенемия	Вторичный гемостаз	Повышение уровня FVIII Снижение уровней протеинов С, S, антитромбина, α 2-макроглобулина и кофактора-II гепарина
Низкий уровень α 2-антиплазмина, FXIII и TAFI Повышение уровня tPA	Фибринолиз	Низкий уровень плазминогена

Гепариноподобный синдром в акушерстве

- Роль эндогенных гепаринов у беременных: поддержание нормального плацентарного кровотока в условиях гиперкоагуляции.
- Уровни хондроитин и дерматан сульфата снижаются при преэклампсии.
- Дерматан сульфат содержится в плацентарных ворсинках при повреждении которых попадает в кровь матери.
- Травматичные манипуляции на беременной матке могут быть причиной гепариноподобного синдрома с геморрагическими проявлениями.
- Влияние опосредовано взаимодействием с Ха фактором.
- Оценивается в тесте ТЭГ с гепариназой.
- Протамина сульфат не устраняет эффект ЭГ.
- Лечение: СЗП, шунтирующие препараты?

Giri T.K., Tollefsen D.M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. Blood. 2006; 107: 2753-2758.

Warda M., Zhang F., Radwan M. et al. Is human placenta proteoglycan remodeling involved in preeclampsia? Glycoconj. J. 2008; 25(5): 441–450.

Ятрогенные нарушения гемостаза

- Передозировка гепарина:
 - Промывание периферического или центрального венозного катетера раствором гепарина;
 - Трансфузия теплой донорской крови, заготовленной на гепарине;
 - Реинфузия крови с использованием гепарина в качестве антикоагулянта.
- Цитратная интоксикация при массивных трансфузиях компонентов крови.

Диагностика нарушений гемостаза

- **Анамнез жизни и семейный анамнез пациента;**
- Подсчет клеток;
- Коагуляционные тесты;
- Комплексные функциональные тесты.

Анамнестические признаки нарушений гемостаза

- Один из перечисленных симптомов:

Петехии, множественные гематомы;

Повышенная периоперационная
кровоточивость;

Гемартроз;

Пупочное кровотечение.

Анамнестические признаки нарушений гемостаза

- Комбинации симптомов:

Носовое кровотечение;

Метроррагия;

Локальные гематомы;

Желудочно-кишечное кровотечение;

Гематурия;

Церебральное кровотечение;

Кровотечение из области пункции;

Субконъюнктивальные кровоизлияния.

Анамнестические признаки нарушений гемостаза

- Медикаменты.
- Тромбоэмболические осложнения.
- Геморрагические или тромбоэмболические осложнения в семье.

Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures

British Committee for Standards in Haematology

British Journal of Haematology, 2008, 140, 496–504

- Сбор анамнеза кровотечений и тромбозов (в том числе семейного) и приема антитромботических препаратов обязателен у всех пациентов перед хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами.
- Прогностическая ценность такого опроса зависит от правильности постановки вопросов.
- Лабораторный контроль гемостаза показан у больных с факторами риска, выявленными при опросе.
- Прогностическое значение комплексного обследования (опрос + коагулограмма) гораздо выше, чем каждого отдельно и снижает затраты на необоснованные анализы.

Диагностика нарушений гемостаза

- Анамнез жизни и семейный анамнез пациента;
- **Подсчет клеток;**
- Коагуляционные тесты;
- Комплексные функциональные тесты.

Тромбоцитопении у беременных

- Гестационная: III триместр, умеренная, нет геморрагий у матери, нет тромбоцитопении у новорожденного;
- Медикаментозная;
- Болезнь Виллебранда IIВ типа и др. наследственные тромбоцитопении;
- Преэклампсия;
- ДВС-синдром;
- HELLP-синдром;
- Вирусные инфекции: ВИЧ, Эпштейна-Барр, CMV;
- Тромботические микроангиопатии: ТТП/ГУС;
- Аутоиммунные заболевания: СКВ, АФС;
- ИТП.

Причины снижения числа и функции тромбоцитов при кровотечении

- **Разведение.** Трансфузионные среды, используемые для возмещения кровопотери, не содержат тромбоциты.
- **Потребление.** Особенно выражено при ДВС (один из маркёров ДВС-синдрома) .
- **Нарушение функции.** Снижение агрегации под влиянием синтетических коллоидных растворов, патологических продуктов (ПДФ и др.); неполноценность тромбоцитов, поступивших в кровоток из лизированных микротромбов.

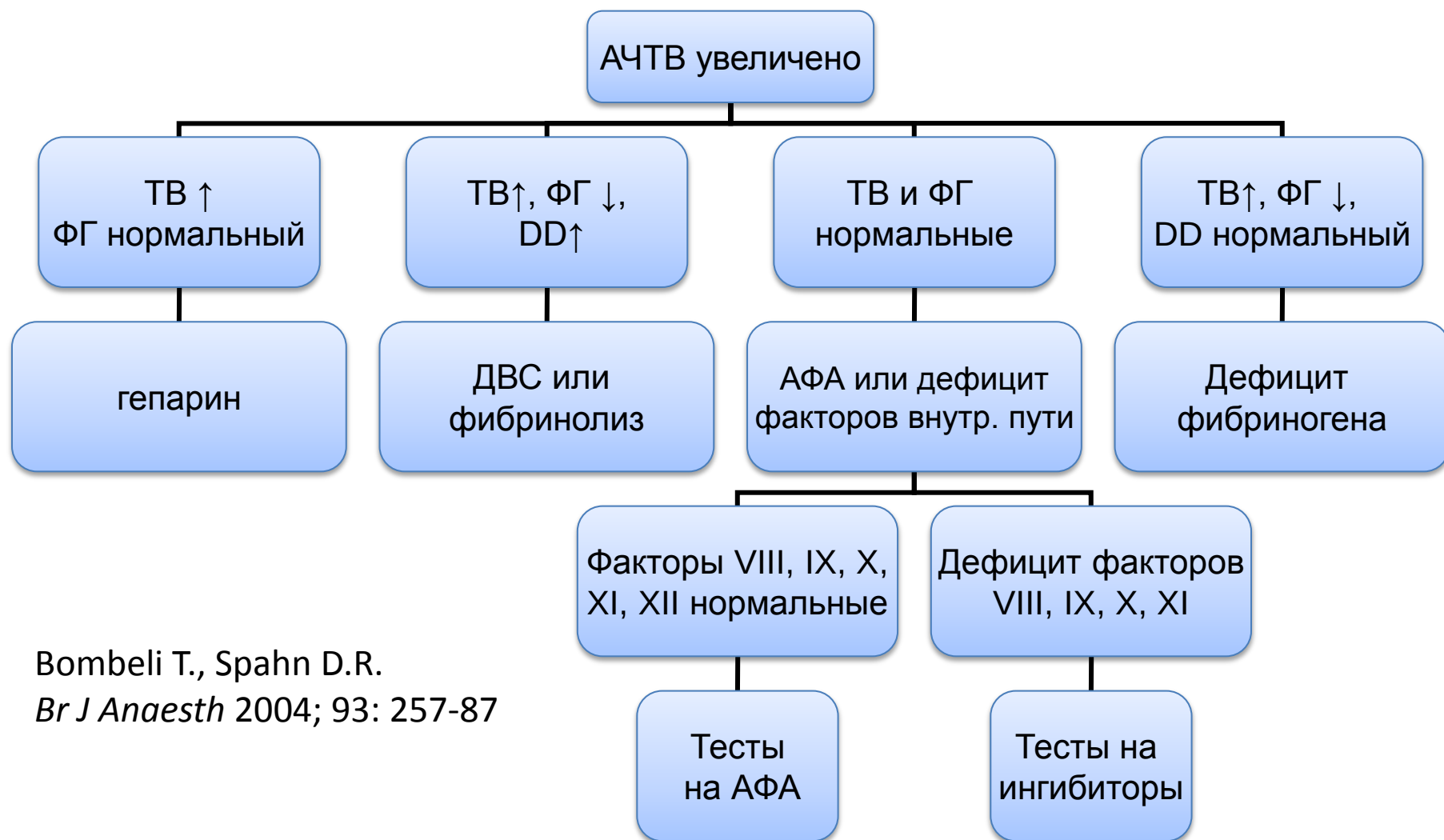
Диагностика нарушений гемостаза

- Анамнез жизни и семейный анамнез пациента;
- Подсчет клеток;
- **Коагуляционные (локальные) тесты;**
- Комплексные функциональные тесты.

Показания коагуляционных тестов при дефиците факторов свертывания (З.С. Баркаган, 2001)

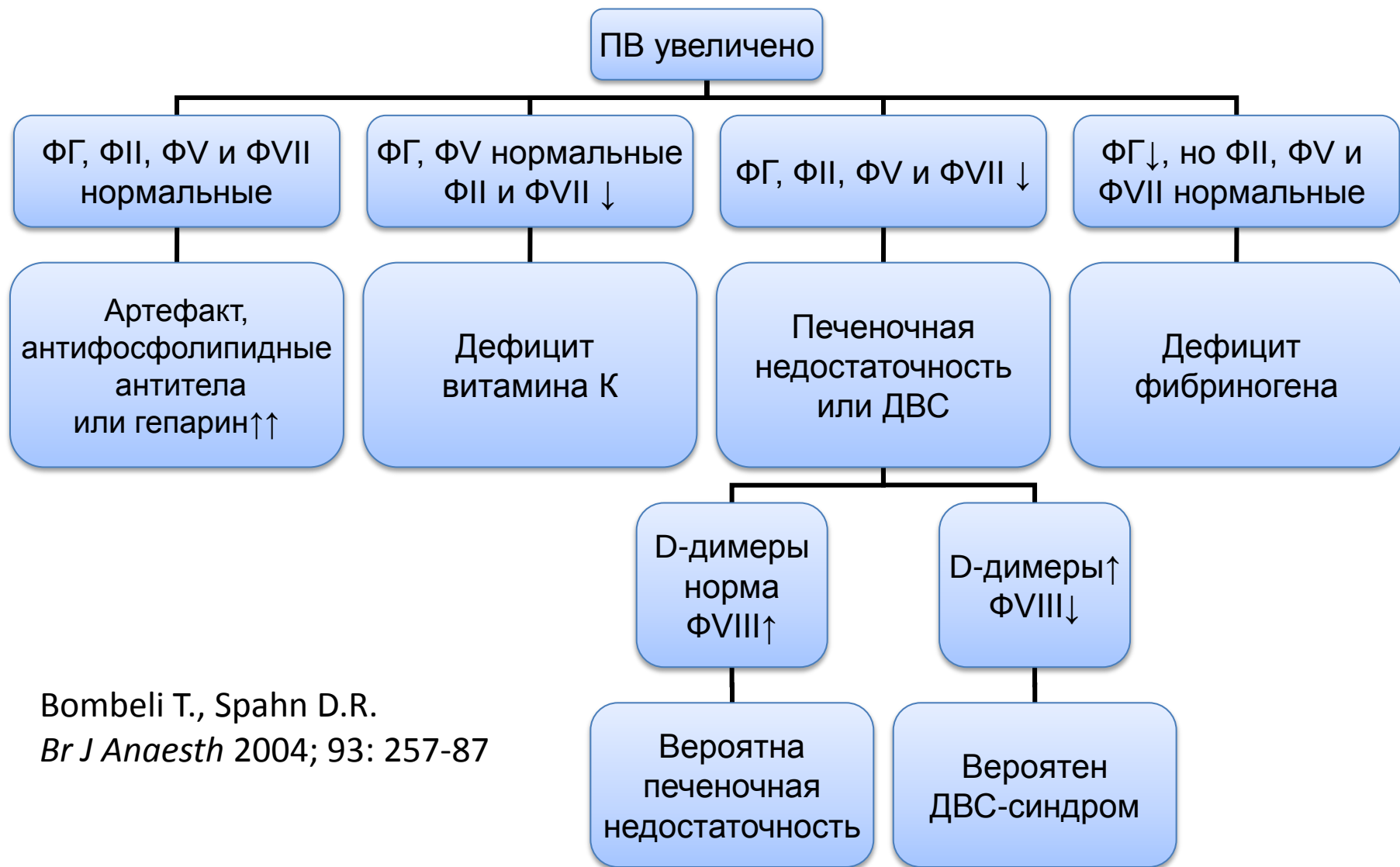
Дефицитные факторы	Замедление свертывания		
	АЧТВ	ПВ	ТВ
XII*	+	-	-
XI	+	-	-
Прекалликреин*	+	-	-
ВМ кининоген*	+	-	-
IX	+	-	-
VIII	+	-	-
Ф Виллебранда	часто +	-	-
VII	-	+	-
V	+	+	-
X	+	+	-
II	+	+	-
I	+	+	+
XIII	-	-	-
Гепарин	+	+	+
Кумарины	+	+	-

Диагностика причин нарушений гемостаза



Bombeli T., Spahn D.R.
Br J Anaesth 2004; 93: 257-87

Диагностика причин нарушений гемостаза



Bombeli T., Spahn D.R.

Br J Anaesth 2004; 93: 257-87

Плазменные коагуляционные тесты в хирургии

- ПВ – 1,2,3.
 - АЧТВ – 1,2,3,5.
 - ТВ – 2,3,4,5.
 - Фибриноген – 2,3.
 - Внешние факторы – 3,4.
 - Внутренние факторы – 3,4.
 - Фактор XIII – 3,4.
 - Антитромбин – 2,3,4,5.
 - D-димеры – 4.
 - Фибринмономеры – 4.
 - Плазминоген – 4.
1. «Малая» операция.
 2. «Большая» операция.
 3. Анамнестические данные, нарушения в скрининговых тестах, необъяснимая кровоточивость.
 4. ТЭ, ДВС, гиперфибринолиз.
 5. Контроль антикоагулянтной терапии.

Диагностика нарушений гемостаза

- Анамнез жизни и семейный анамнез пациента;
- Подсчет клеток;
- Коагуляционные тесты;
- **Комплексные функциональные (глобальные) тесты.**

Показания для лабораторного контроля системы гемостаза

- Оценка вклада гипокоагуляции при кровотечениях.
- Интенсивная терапия пациентов со сложными и разнонаправленными нарушениями гемостаза.
- Оценка ответа на гемостатическую терапию при медикаментозной коррекции гипокоагуляционных состояний.
- Выбор сроков начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде.
- Оценка адекватности антитромботической терапии и профилактики.
- Периоперационное ведение больных, получающих антитромботическую терапию.
- Осложнения лечения антикоагулянтами.

Задачи лабораторного контроля системы гемостаза

Задача	Методы
Соответствует ли состояние системы гемостаза в конкретный момент времени требованиям, к ней предъявляемым?	«Глобальные» тесты (ТЭГ, тест генерации тромбина, тромбодинамика).
В чем причины несоответствия интегрального гемостаза требованиям клинической ситуации?	«Локальные» тесты (АЧТВ, ПВ, ТВ, ФГ), «уточняющие» тесты (факторы, ингибиторы и специфические маркеры активации свертывания).
Контроль эффективности лечебных мероприятий.	«Глобальные» тесты (ТЭГ, тест генерации тромбина, тромбодинамика).

«Трудный пациент» нуждается в объективном контроле состояния системы гемостаза



- Для ургентной диагностики и контроля эффектов лечения оптимальны «прикроватные» (“Point of Care”) «глобальные» тесты
- «Уточняющие» тесты целесообразно выполнять поэтапно на основании результатов основных «локальных» показателей
- Для каждого лабораторного теста важно определить диапазон значений целевых показателей
- Целевые показатели гемостаза различны для разных клинических ситуаций