

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

Л.В. В'юницька, С.І. Архипова, кафедра клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
Т.М. Полушина, керівник лабораторного відділу біоімунохімії лабораторії «Сінево Україна», м. Київ

Визначення показників антикоагулянтної та фібринолітичної систем при невідкладних станах

На сьогодні спостерігається значний інтерес клініцистів і фахівців з лабораторної діагностики до порушень системи гемостази (гемостазу). Це пов'язано з тим, що розвиток та перебіг найрізноманітніших захворювань супроводжуються порушеннями системи гемостази, що ускладнює та посилює їх прояви. Стаття присвячена дослідженню системи гемостази при невідкладних та критичних станах, які в 100% випадків супроводжуються виникненням гіперкоагуляції з подальшим розвитком дискоагуляції, що проявляється синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові. Мета – обґрунтувати необхідність дослідження стану антикоагулянтної та фібринолітичної систем при невідкладних станах.

Гемостаз – біологічна система, основною функцією якої є збереження постійного об'єму та рідкого (агрегатного) стану циркулюючої крові.

Дослідження системи гемостази має першочергове значення для діагностики різних видів кровотеч, тромбоемболічних синдромів, тромбофілічних станів та ДВЗ крові, що в 100% випадків спостерігаються при невідкладних та критичних станах.

Динамічний контроль стану системи гемостази необхідний при проведенні антитромботичної терапії в процесі консервативного та хірургічного лікування серцево-судинних захворювань, ішемії та інфаркту, значної кількості акушерських ускладнень та хвороб новонароджених.

Цей далеко не повний перелік випадків, при яких дуже важливий контроль стану системи гемостази, свідчить про те, що в сучасних

умовах не можуть бути повноцінними обстеження та лікування хворих без контролю стану системи гемостази. За наявності будь-яких хронічних захворювань або невідкладних станів може розвиватися гіперкоагуляційна реакція, що проявляється скороченням активованого часткового тромбінового часу, підвищенням рівня фібриногену, розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) та D-димера, гіпаагрегацією тромбоцитів та зниженням антикоагулянтного потенціалу [1].

Медичні заклади, в яких не проводиться такий контроль, не відповідають сучасним вимогам, що робить лікування хворих із різними видами кровотеч, тромбозами, ДВЗ-синдромом та термінальними станами емпіричним, а іноді взагалі неможливим. Терапія, яка застосовується у цих випадках, недостатня, надлишкова або навіть небезпечна.

Основні функції системи гемостази реалізуються за наявності в організмі гемостатичного балансу, що підтримується згортальною та протизгортальною системами крові (табл. 1).

Залежно від рівня порушення балансу розвивається гіпер- або гіпокоагуляція. При критичних та невідкладних станах спостерігається третій вид патології – дискоагуляція (ДВЗ-синдром), що завжди має набутий характер.

Гостра та підгостра форми ДВЗ-синдрому, який діагностується лише за наявності клінічних проявів, таких як геморагії, поліорганна недостатність, призводять до смерті приблизно в 50% випадків.

Сучасна лабораторна діагностика та відповідна терапія з лабораторним контролем стану системи гемостази дає можливість знизити цей показник до 10-15% [2].

Продовження на стор. 42.

Таблиця 1. Гемостатичний баланс

Згортальна система	Протизгортальна система
Судини та їх фактори 1. Тромбоцити та їх фактори 2. Лейкоцити, еритроцити та їх фактори 3. Плазмові фактори крові	Антикоагулянти: фізіологічні 1. Антитромбін III (АТ III) 2. Гепарин 3. Протеїн С 4. Протеїн S Фібринолітична система 1. Плазміноген 2. α_2 -антиплазмін (α_2 -АП) 3. α_1 -антитрипсин 4. Продукти деградації фібриногену та фібрину (ПДФ) 5. D-димер

НАРЕШТІ
ВИ МОЖЕТЕ
ВИГЛЯДАТИ
СТИЛЬНО
І НА РОБОТІ!



Київ

вул. Басейна, 4-10,
ТЦ «Бессарабський квартал»,
тел.: 044 209-49-86

Одеса

вул. Середньонфонтанська, 19Г,
ТЦ «Кристал»,
тел.: 068 337-87-32



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

2 магазини

стильного, модного та практичного одягу для лікарів в Україні!

+ ІНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

Доставка по всій Україні: www.doktoram.com
Тел.: 098 106-03-03, 066 106-03-03

ПЕРЕВІРЕНА ЯКІСТЬ
ВИЩОГО СВІТОВОГО РІВНЯ



- + Дихаючі тканини
- + Широка палітра кольорів
- + Якість і комфорт для лікарів
- + Великий вибір фасонів
- + Регулярне оновлення колекцій
- + До 200 прань

* — Сума покупки має становити не менш, ніж 350 грн. Акція діє до 1 травня 2015 року.

Ми повертаємо 100 грн.*
кожному покупцеві медичного одягу в наших магазинах в Києві та Одесі.

Виріжте або сфотографуйте цей купон, покажіть його на касі магазину — економте 100 грн!
Київ, вул. Басейна, 4-10, Підземний ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: 044 209-49-86
Одеса, вул. Середньонфонтанська, 19Г, ТЦ «Кристал», тел.: 068 337-87-32



cherokee — світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

Додає
цінність діагнозу



SINEVO
медична лабораторія

ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

Л.В. В'юницька, С.І. Архипова, кафедра клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
Т.М. Полушина, керівник лабораторного відділу біоімунохімії лабораторії «Сінево Україна», м. Київ

Визначення показників антикоагулянтної та фібринолітичної систем при невідкладних станах

Продовження. Початок на стор. 41.

Системний аналіз наукових публікацій свідчить про те, що велике значення в лабораторній діагностиці ДВЗ-синдрому має виявлення не лише гіпер- чи гіпокоагулянтних порушень та гіпофібриногенемії, але й тромбоцитопенії, високого рівня маркерів тромбінемії (розчинного фібрину та D-димера), а також застосування фізіологічних антикоагулянтів. З іншого боку, ефективність лікування цього синдрому легко визначається за позитивною динамікою підвищення активності АТ III.

АТ III обмежує активність коагуляції крові за рахунок стимуляції вивільнення клітинами адгезивних молекул, цитокінів та інших медіаторів, а також індукує утворення простагліцину, який має здатність пригнічувати продукцію цитокінів та активацію лейкоцитів. Основна роль АТ III полягає в інактивації в першу чергу тромбіну та інших прокоагулянтів. Крім того, одним із ефектів дії АТ III є пригнічення адгезії лейкоцитів та нормалізація проникності судин [3].

Інгібуюча активність АТ III значно підвищується за наявності сульфатованих олігосахаридів, одним із представників яких

є гепарин. Біологічна активність гепарину залежить від рівня АТ III. Гепарин каталізує антитромбінпротеазну реакцію і не витрачається в ній. Таким чином, при низькому рівні АТ III утворюється надлишок вільного гепарину. Вільний гепарин може викликати значну гепаринзалежну (гепариніндуковану) тромбоцитопенію, а також стимулювати агрегацію тромбоцитів, наслідком якої є парадоксальна тромбоемболія (синдром тромбоцитопенії з тромбозом) [4]. Показники активності АТ III після проведеного лікування (з позитивною та негативною динамікою) у пацієнтів з ДВЗ-синдромом наведені в таблиці 2.

Визначення протеїну С – додатковий тест оцінки стану антикоагулянтної системи. Протеїн С – це вітамін К-залежний фізіологічний антикоагулянт, що інактивує фактори згортання крові Va та VIIIa за участю двох кофакторів (протеїну S та тромбомодуліну) [4].

Дефіцит протеїну С пов'язаний з високим ризиком розвитку тромбозів, особливо венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії в молодих осіб, та є частою причиною тромбоемболічних захворювань в осіб похилого віку. Недостатність протеїну С може бути двох типів: кількісна (тип I – низька концентрація протеїну) та якісна

(тип II – протеїн є, але він неактивний або малоактивний) [5].

Резистентність до протеїну С пояснюється наявністю генетично зумовленого дефекту фактора згортання крові V (так звана лейденська мутація) або фактора VIII.

Оскільки протеїн С задіяний у процесі інактивації факторів Va та VIIIa за наявності кофактора (протеїну S), рівень протеїну С рекомендується визначати поєднано з рівнем протеїну S. Оцінку показників антикоагулянтної системи та фактори ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень наведено в таблиці 3.

Фібринолітична система

Плазміноген (норма – 80-120%) – неактивний попередник ферменту плазміну (фібринолізу), перетворюється в плазмін під дією фізіологічних активаторів плазмозового, тканинного та екзогенного (бактеріального) походження.

Основне завдання плазмінової системи полягає у розщеплюванні фібрину, однак плазмін може легко руйнувати фібриноген та фактори згортання крові V, VIII та ін. Потужна антиплазмінова система (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулін, АТ III) захищає ці білки від дії плазміну, зосереджуючи її на фібрині.

Фібриноліз, який зумовлений активацією плазмінової системи внаслідок недостатнього синтезу антиплазмінів або при ураженні органів, багатих на активатори плазміногену (передміхурової залози, легень, матки, плаценти, печінки, судинної стінки), однак не відображає реакцію організму на підвищене утворення фібрину, є **первинним фібринолізом**.

Вторинний фібриноліз – активація плазмінової системи внаслідок утворення фібрину в організмі. При вторинному фібринолізі плазмінова активність спочатку підвищується, потім поступово знижується, а згодом повністю зникає (табл. 4) [6].

Найбільш виражені порушення в плазмінової системі виявляються при ДВЗ-синдромі.

Рівень плазміногену, так як і інших білків гострої фази, підвищується при інфекціях, травмах, за наявності пухлин та в останні місяці вагітності [7].

α_2 -АП (норма – 80-120%) характеризує стан інгібіторів фібринолізу, пригнічує фібринолітичну та естеразну активність плазміну миттєво.

Зниження активності α_2 -АП спостерігається при тяжких формах гепатиту, цирозі печінки, хронічних тонзилітах, ДВЗ-синдромі, у разі застосування терапії стрептокіназою.

Підвищення активності α_2 -АП спостерігається у хворих на цукровий діабет, за наявності стрептококової інфекції, зловисних новоутворень, при гострих тромбозах, після оперативних втручань.

Продукти дезградації фібрину, фібриногену, розчинні фібринмономерні комплекси

Активация процесів згортання та швидке підвищення концентрації тромбіну (тромбінемія) призводить до утворення фібринмономерів з фібриногену, частина з яких не встигає полімеризуватися, однак може з'єднуватися з молекулами фібриногену та утворювати макромолекулярні розчинні комплекси. Паралельно активується фібриноліз, унаслідок чого в крові накопичуються ПДФ, які також утворюють комплекси з фібринмономерами, перешкоджаючи їх полімеризації. Поки в крові пацієнтів утворюється

активний тромбін, є ризик розвитку та прогресування тромбозу. Виявлення такого ризику ґрунтується на визначенні проміжних продуктів перетворення протромбіну в тромбін або фібриногену в фібрин (маркерів тромбінемії).

У нормі тромбін утворюється та чинить свою дію локально, тому оцінити його рівень можна лише опосередковано – за маркерами активації згортання, які вимірюються током крові із зони утворення.

У лабораторній практиці визначають такі маркери тромбінемії:

- ранні – комплекс ТАТ, фрагменти протромбіну F1+2, активований фактор згортання крові VIIa, тканинний фактор;
- маркери, які інформують про утворення фібринового згустка, – ФПА, фібринмономери (FM-test) або РФМК;
- пізні – D-димер, ПДФ, плазмін- α_2 -антиплазміновий комплекс.

Для виявлення продуктів паракоагуляції в лабораторній практиці використовують так звані паракоагуляційні (гельутворюючі) тести – етаноловий, протамінсульфатний та β -нафтоловий.

Кількісне визначення РФМК здійснюється за допомогою ортофенантролінового тесту [8].

ПДФ (норма – <10 мг/л) утворюються при взаємодії плазміну з фібрином та фібриногену, який послідовно розщеплює фібриноген/фібрин. Утворюються ранні (фрагменти X та Y) та пізні, або кінцеві (D та E), продукти фібринолізу.

У здорової людини їх концентрація дуже низька. Виявлення ПДФ – ранній діагностичний показник ДВЗ крові. Визначення ПДФ в плазмі може бути діагностичним показником оклюзії судин, яку важко визначити клінічно.

Збільшення ПДФ виявляється при легеневої тромбоемболії, інфаркті міокарда, тромбозі глибоких вен, у післяопераційний період, при ускладненій вагітності, зловисних новоутвореннях, лейкозах, гострій та хронічній нирковій недостатності, обширних травмах, опіках, шоці, септицемії і т. ін.

Постійне виявлення ПДФ спостерігається при хронічних формах ДВЗ крові.

D-димер (норма – <0,5 мкг/мл) відображає утворення фібрину в крові та його лізис і дозволяє зробити висновок про ступінь вираженості фібринолізу, а не фібриногенолізу.

Визначення вмісту в плазмі крові D-димера використовується для диференційної діагностики ДВЗ крові та тромбозу.

Концентрація D-димера в плазмі крові <0,5 мкг/мл виключає наявність тромбозу легеневої артерії, глибоких вен та ін. [9].

Виявлена достовірна різниця вмісту D-димера та РФМК залежно від наслідків хвороби, а також позитивна кореляційна залежність між ступенем тяжкості стану пацієнтів та рівнем РФМК і D-димера у плазмі, тому моніторинг ступеня активації гемокоагуляції при низці хронічних та невідкладних станів доцільно проводити за рівнем РФМК та D-димера. Наприклад, підвищення вмісту D-димера у 1-шу добу після операції з приводу деструктивного панкреатиту є прогностичною несприятливою ознакою захворювання [10].

Висновки

Дослідження стану антикоагулянтної та фібринолітичної систем є обов'язковим при загальній оцінці системи гемостазу і дає змогу вирішити питання про доцільність застосування антикоагулянтної та тромболітичної терапії.

Рівень активності цих показників може бути використаний для прогнозу ефективності рекомендованої терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 2. Активність АТ III у хворих з ДВЗ-синдромом за наявності різних результатів лікування

Час визначення рівня АТ III	Результат лікування		P
	сприятливий (n=83)	летальний (n=19)	
До лікування	61,0±2,9	58,1±3,6	>0,05
Через 2-3 дні після лікування	82,3±2,8	64,1±4,7	<0,001
Через 5-7 днів після лікування	92,7±2,6	66,3±5,0	<0,001

Таблиця 3. Показники антикоагулянтної системи та фактори ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень

Показники	Норма, %	Відхилення досліджуваних показників, %
АТ III	80-120	<80 – високий рівень тромбогенного ризику >120 – високий рівень геморагічного ризику
Протеїн С	70-130	<70 – високий рівень тромбогенного ризику
Протеїн S, кофактор протеїну С	60-140	<60 – високий рівень тромбогенного ризику

Таблиця 4. Зміни в системі гемостазу при первинному та вторинному фібринолізі

Показники	Фібриноліз	
	первинний	вторинний
Фібриноген	Знижений	Знижений
Плазміноген	Підвищений	Знижений
α_2 -АП	Знижений	Підвищений
ПДФ	Підвищений	Підвищений
D-димер	Підвищений	Підвищений

Таблиця 5. Маркери внутрішньосудинної активації плазмозового гемостазу

Маркер	Концентрація в нормі	Період напіввиведення
Фактор згортання крові VIIa	0,1 нмоль/л	2,5 год
Фрагменти протромбіну F1+2	0,7 нмоль/л	1,5 год
Комплекс тромбін/анти тромбін (ТАТ)	0,015 нмоль/л	5 хв
Фібринопептид А (ФПА)	1,5 нмоль/л (<3 мкг/л)	1 год
Фібринмономер	15 нмоль/л	3-12 год
ПДФ	<15 мг/л	3-12 год
D-димер	2,5 нмоль/л (<0,25 мг/л)	>24 год
РФМК (ортофенантроліновий тест)	<4,0 мг % (40 мг/л)	3-12 год