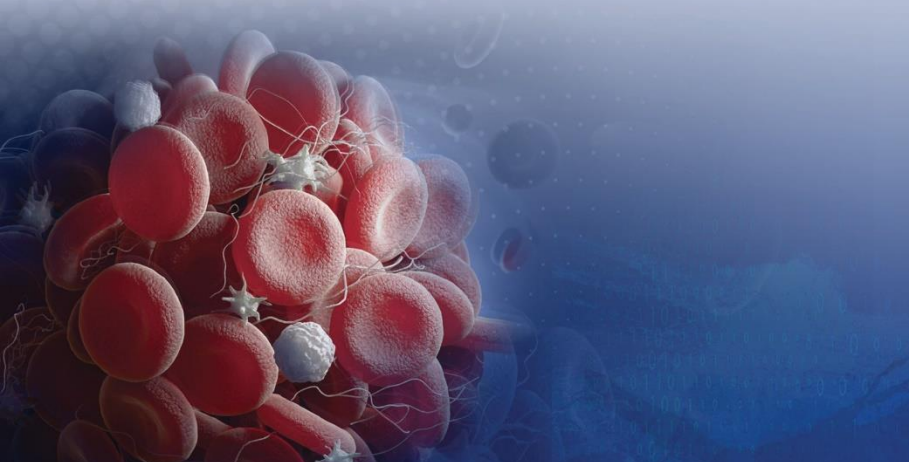
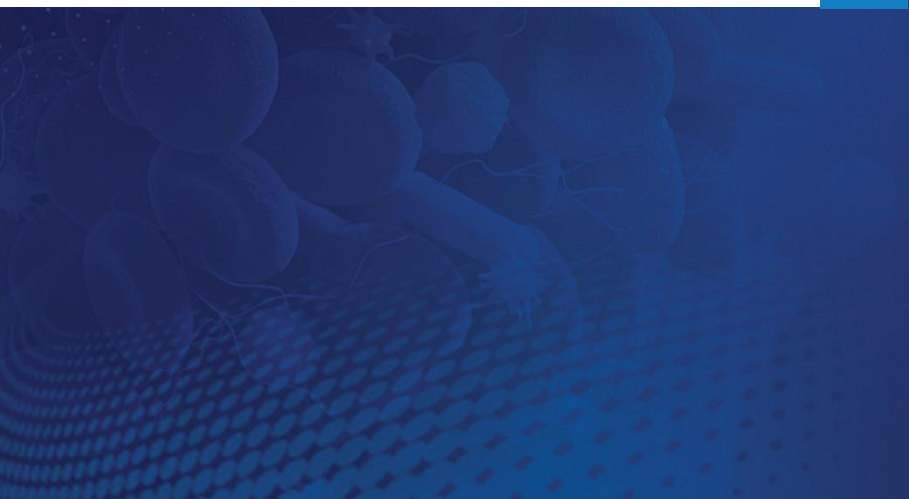




Yumizen
G серія

Гемостаз
Керівництво

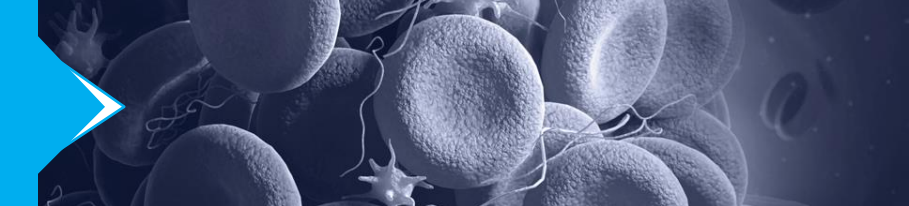


 С	кринінгові тести.	01
---	------------------------	----

 У	творення і Деградація фібрину...	04
---	----------------------------------	----

 Т	ромбофілія	05
--	------------------	----

 А	нтикоагулянтна Терапія	09
---	------------------------------	----



Скринінгові тести

Для оцінки ризику кровотечі, наприклад перед операцією або інвазивною процедурою, часто використовуються гемостатичні скринінгові тести до яких відносяться протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Ці тести можуть виявити порушення згортання крові (за винятком дефіциту фактора XIII), але не підходять для первинних порушень гемостазу.

Тромбіновий час – це скринінговий тест для оцінки функціональної повноцінності фібриногену та виявлення інгібіторів тромбіну чи фібрину.

Протромбіновий Час (ПЧ)

ПЧ вимірює час, необхідний для вироблення фібрину після активації фактора VII. Це скринінговий тест на зовнішні шляхи згортання крові (фактори II, V, VII, X і фібриноген), чутливих до спадкових або набутих порушень згортання крові та печінкової недостатності.

Референсний діапазон ПЧ: 10 - 14 сек

(Може відрізнятись між реагентами, зверніться до вкладишів виробника)

- **Хвороба печінки**

Захворювання печінки або дисфункція печінки призводить до зниження вироблення більшості факторів згортання. Зниження вироблення факторів згортання призводить до подовженого ПЧ.

- **Дефіцит вітаміну К**

Вітамін К є необхідним компонентом факторів II, VII, IX і X. Дефіцит вітаміну К призводить до зниження цих факторів і подовження ПЧ. Потенційні причини, які можуть призвести до зниження рівня вітаміну К включають недоїдання, тривале застосування антибіотиків і порушення всмоктування жирів.

- **Дефіцит фактора**

Спадкові дефіцити, що пояснюють подовження протромбінового часу, включають фактор VII і, можливо, рідкісні випадки спадкового комбінованого вітаміну К-залежного дефіциту фактора згортання крові.

- **Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ)**

ДВЗ-синдром викликає загальносистемну активацію згортання, виснажуючи наявні фактори згортання, що призводить до збільшення ПЧ.

Скринінгові тести

Оцінка ризику кровотечі (передопераційний скринінг)

Спадкова недостатність фактора VII є рідкісним розладом кровотечі, що характеризується подовженим ПЧ і нормальним АЧТЧ. ПЧ повністю коригується при змішуванні зі звичайною плазмою. Набуті дефіцити зазвичай пов'язані із захворюванням печінки, терапією варфарином або виснаженням організму внаслідок споживної коагулопатії, сильної кровотечі або масивного переливання крові. Циркулюючі інгібітори найчастіше спрямовані на фактор X або тромбін. Найбільш поширеними є гепарин, прямі пероральні антикоагулянти (DOAC) і продукти фібринолізу. За їх наявності подовжений ПЧ не може бути повністю скоригований до нормального рівня в дослідженні змішування 1:1.

Активованний Частковий Тромбопластиновий Час (АЧТЧ)

АЧТВ вимірює час, необхідний для утворення фібрину по внутрішньому шляху. Це скринінговий тест на внутрішні та загальні шляхи згортання крові (фактори VIII, IX, X, XI, XII, V, II, Фібриноген), чутливих до спадкових або набутих порушень згортання крові та печінкової недостатності.

Реагент	Діапазон Норми (секунди)
Yumizen G APTT Liq	23.2 - 35.2
Yumizen G APTT	28.4 – 40.2

Референтні діапазони варіюються від однієї лабораторії до іншої залежно від досліджуваної популяції, а також від робочих прийомів, методів, аналізаторів і реагентів, що використовуються. Тому кожна лабораторія повинна визначати власні референтні діапазони.

- **Хвороба печінки**

Захворювання печінки або дисфункція печінки призводить до зниження вироблення більшості факторів згортання. Зниження вироблення факторів згортання призводить до подовженого АЧТЧ.

- **Дефіцит вітаміну К**

Вітамін К є необхідним компонентом факторів II, VII, IX і X. Дефіцит вітаміну К призведе до зниження цих факторів і подовження АЧТЧ. Потенційні причини, які можуть призвести до зниження рівня вітаміну К, включають недоїдання, тривале застосування антибіотиків і порушення всмоктування жирів.

- **Дефіцит факторі**

Гемофілія - це порушення згортання крові, при якому спостерігається дефіцит факторів. Хоча симптоми кровотечі подібні при гемофілії A і B, основні причини є різними: дефіцит фактора VIII при гемофілії A і фактора IX при гемофілії B.

- **Вроджені дефіцити фактора XII або прекалікреїну (PK) і високомолекулярного кініногену (HMWK або НК) не викликають кровотечі.**

Скринінгові тести

- Циркулюючі антикоагулянти:
Вовчакові антикоагулянти (ВА) – це імунoglobуліни класу IgG, спрямовані проти ряду фосфоліпідно-білкових комплексів. ВА можуть подовжувати фосфоліпід-залежну АЧТЧ-реакцію.
- Антикоагулянтна терапія: АВК (Антагоністи Вітаміну К, гепарини та DOAC можуть подовжувати АЧТЧ.

Тромбіновий час (ТЧ)

Тромбіновий час – це скринінговий коагуляційний тест, призначений для вимірювання утворення фібрину з фібриногену в плазмі, останнього етапу каскаду згортання.

ТЧ підвищується при ДВЗ, низьких рівнях фібриногену, вродженої дисфібриногенемії та гепарину (дуже чутливий).

Реагент	Діапазон Норми (секунди)
Yumizen G TT	15.6 to 22.2

Фібриноген

Референтним методом є кількісний метод Клауса. Це функціональний тест, заснований на часі утворення фібринового згустку після додавання тромбіну.

Зниження рівня фібриногену спостерігається при вродженій, набутій гіпо- або афібриногенемії.

Вроджена афібриногенемія зустрічається дуже рідко. Набуті дефіцитні стани фібриногену виникають переважно в результаті внутрішньосудинного протеолізу фібриногену за рахунок тромбіну: рівень фібриногену може знижуватися при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні (ДВЗ). Помірна гіпофібриногенемія також може виникати у випадках зниження продукції фібриногену (гостре або хронічне захворювання печінки). Підвищення рівня фібриногену може спостерігатися при запальних реакціях, цукровому діабеті, ожирінні, вагітності...

Діапазон Норми: 2-4 г/л.

Кількість тромбоцитів Кількість циркулюючих тромбоцитів.

Діапазон Норми: 180-380 x 10⁹/л.

Утворення і деградація фібрину

Утворення і деградація фібрину

D-димер

D-димери - специфічні продукти розпаду фібрину є маркерами активації коагуляції та/або фібринолізу.

Венозна тромбоемболія

Визначення D-димеру з урахуванням віку може виключити діагноз тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і тромбозу глибоких вен (ТГВ) у пацієнтів з клінічною підозрою.

Результат D-димеру слід інтерпретувати відповідно до граничного значення, скоригованого за віком:

- У пацієнтів молодше 50 років ТГВ виключається, якщо значення D-димеру < 500 мкг/л
- У пацієнтів старше 50 років оптимальне порогове значення розраховується множенням віку на 10.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові - ДВЗ

Концентрація D-димеру підвищена у пацієнтів з ДВЗ. Нормальний рівень D-димеру має чудову негативну прогностичну цінність і загалом виключає діагноз ДВЗ-синдрому. Повторні та послідовні вимірювання рівнів D-димеру для визначення перебігу захворювання можуть надати додаткову діагностичну інформацію у пацієнтів, коли є серйозна клінічна підозра на ДВЗ-синдром, але початкове значення D-димеру є нормальним.

Пацієнти з COVID

Рівень D-димеру пов'язаний із тяжкістю COVID-19. D-димер можна використовувати як прогностичний маркер смертності та тяжкості захворювання Covid-19 у госпіталізованих пацієнтів. Значення D-димеру $\geq 2,01$ мкг/мл може ефективно прогнозувати госпітальну смертність у пацієнтів з COVID-19. Деякі фактори впливають на чутливість і специфічність тесту на D-димер, такі як ступінь тромбозу та фібринолітична активність, тривалість симптомів, вік, хірургічні процедури, антикоагулянти та супутні захворювання (запальні стани, рак, вагітність та післяпологовий період).

Тромбофілія

Тромбофілія – це порушення гемостазу, при якому є тенденція до виникнення тромбозу. Ця схильність може бути успадкованою або набутою. Загалом спадкова тромбофілія пов'язана зі схильністю до венозної, а не артеріальної тромбоемболії.

Спадкова тромбофілія	Набута тромбофілія
Дефіцит антитромбіну	Вагітність
Дефіцит протеїну С	Нерухомість
Дефіцит протеїну S	Травма
Фактор V Лейдена	Післяопераційний стан
Мутація протромбіну 20210	Оральні контрацептивні таблетки
	Антифосфоліпідний синдром

Скринінгові тести:

АТ (Антитромбін)

Протеїн С

Протеїн S

Фактор V Лейдена

Мутація гена протромбіну

Вовчакові антикоагулянти (ВА)

- Тест з розведенням яду гадюки Рассела (скринінг і підтвердження)

- АЧТЧ

Антикардіоліпінові антитіла (аКЛ), IgG IgM

Антитіла до 2 глікопротеїну I (a-2GPI), IgG IgM

Нормальні референсні діапазони	
Протеїн S	60 – 140 %
Протеїн С	70 – 130 %
Антитромбін	80 – 120 %
DVVtest® 10	Нормалізоване співвідношення
DVV Confirm® 5	Нормалізоване співвідношення
Yumizen G APTT	28.4 – 40.2 сек
Yumizen G APTT Liq	23.2 – 35.2 сек

Тромбофілія

• Діагностика антифосфоліпідного синдрому (АФС)

Антифосфоліпідний синдром визначається наявністю стійких антифосфоліпідних антитіл (аФЛ) у пацієнтів із тромбозом судин або при патології вагітності.

Клінічні прояви неспецифічні для АФС, тому діагностика залежить від точного виявлення в діагностичній лабораторії трьох маркерів аФЛ.

- антикардіоліпінові антитіла (аКЛ), IgG IgM
- антитіла до 2 глікопротеїну I (a-2GPI), IgG IgM
- вовчакові антикоагулянти (ВА)

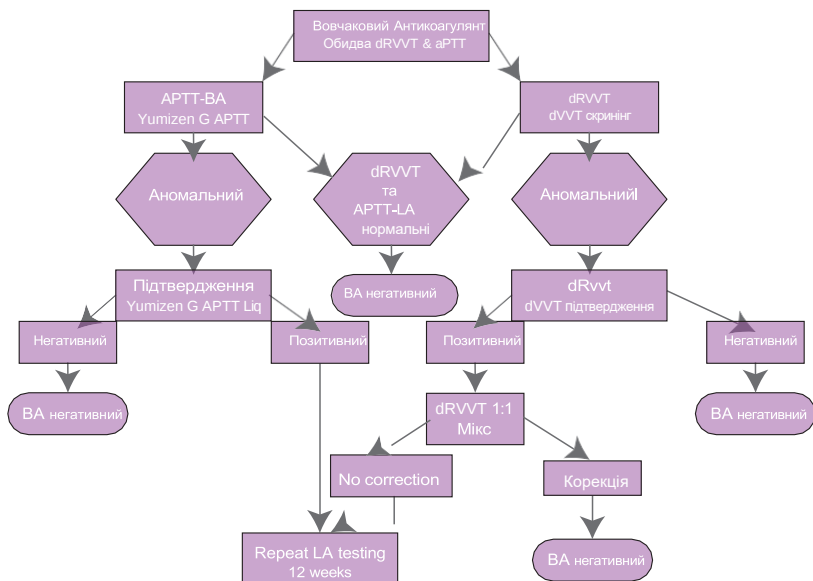
Тести необхідно повторити щонайменше через 12 тижнів для підтвердження стійкості антитіл.

Науковий підкомітет з вовчанкових антикоагулянтів/фосфоліпід-залежних антитіл Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу встановив критерії класифікації АФС. Він складається з двох критеріїв (клінічних і лабораторних). АФС вважається наявним, якщо задовольняються обидва критерії.

Клінічні критерії АФС (принаймні одна подія)

- Тромбоз судин: тромбоз артеріальних, венозних або дрібних судин будь-якої тканини або органу.
- Ускладнення вагітності
Одна або кілька незрозумілих смертей нормальних плодів після 10-го тижня вагітності, або кілька передчасних пологів до 34-го тижня. Три або більше незрозумілих послідовних спонтанних викиднів до 10-го тижня вагітності.

Рекомендації щодо застосування вовчанкових антикоагулянтів. Рекомендація ISTH полягає в тому, щоб використовувати тільки dRVVT і активований частковий тромбопластиновий час. У настанові CLSI dRVVT і АЧТЧ рекомендуються як бажані аналізи.



Алгоритм рішень щодо тесту на вовчаковий антикоагулянт.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з гемостазу та тромбозу (ISTH) 2009, Британського комітету стандартів у гематології (BCSH) 2012 та Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) 2014.

Результати виражаються як нормалізовані співвідношення: відношення часу згортання плазми пацієнта (ПП) до нормальної об'єднаної плазми (НОП).

Діагностична ознака того, що тест позитивний на наявність вовчакових антикоагулянтів, розраховували як середнє співвідношення DVVtest/DVVconfirm + 2 SD (стандартне відхилення) і як нормалізоване відношення + 2 SD.

Позитивний поріг

DRVVT Нормалізоване співвідношення: середнє + 2SD	> 1.16
--	--------

Тромбофілія

Кожна лабораторія повинна встановити власні нормальні значення

99-й перцентиль нормальної сукупності статистично більша кількість нормальних вибірок, мінімум 120 (CLSI EP28).

Використовуйте локальні граничні значення CLSI: передача контрольних значень виробника

Перевірка на 20 (або 2x20) нормальних (CLSI EP28)

Бібліографія

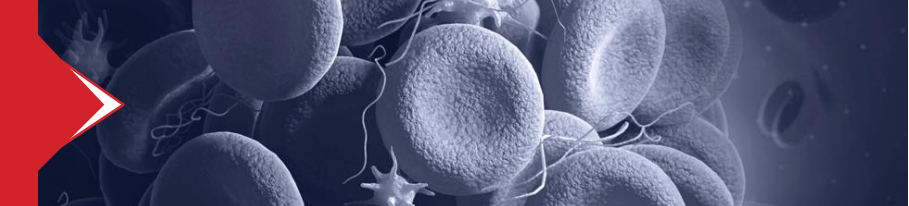
Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.

Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, Subcommittee on Lupus anticoagulant/Antiphospholipid antibodies.

Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:809-813.

Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. October, 29 2020. doi.org/10.1111/jth.15047.



Антикоагулянтна Терапія

- Моніторинг пероральної антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К (АВК)

Терапія АВК пригнічує фактори II, VII, IX і X і викликає подовжений ПЧ. Вплив АВК на згортання крові опосередковано оцінюється за допомогою міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Міжнародне нормалізоване співвідношення для плазми крові пацієнта, який одержує тривалу терапію пероральними антикоагулянтами, є значенням, розрахованим із співвідношення протромбінового часу за формулою. $MNO = (ПЧ/СНПЧ)^{ISI}$.

Міжнародний індекс чутливості (МІЧ): тромбoplastини калібрують за міжнародним еталонним тромбoplastином ВООЗ (International Reference Preparation або IRP), щоб отримати міжнародний індекс чутливості або ISI. Середній нормальний протромбіновий час (СНПЧ) — це середнє геометричне значення ПЧ, розраховане на основі принаймні 20 свіжих зразків здорових дорослих, включаючи обидві статі.

ВООЗ рекомендує:

- Окремі зразки повинні бути зібрані та перевірені протягом щонайменше трьох робочих днів, щоб включати різницю між аналізами.
- Кожна лабораторія повинна визначати СНПЧ за допомогою власної системи протромбінового часу.

АВК можуть запобігти інсульту або системній емболізації у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП), а також можуть запобігати венозній тромбоемболії (ВТЕ).

Цільове значення МНС:

Цільове значення МНС зазвичай становить 2,5 і еквівалентно діапазону **від 2,0 до 3,0**. У деяких випадках (наприклад, механічний клапан) цільове МНО може бути вищим.

Бібліографія

Tricoci P, Allen J, Kramer J, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. JAMA. 2009;301(8):831-841.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation: the euro heart survey. CHEST. 2010;138(5):1093-1100.

Антикоагулянтна Терапія

- Моніторинг антикоагулянтної терапії гепаринами

Пацієнти, які отримують будь-який гепарин, повинні мати базовий контроль кількості тромбоцитів та моніторинг тромбоцитів залежно від контексту.

Гепарин є широко використовуваним препаратом у всьому світі, оскільки він необхідний для лікування та профілактики тромбоемболічних захворювань. Гепарин ефективний для профілактики та лікування венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), для профілактики тромбозу після інфаркту міокарда (ІМ), а також для лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією. Незважаючи на те, що гепарин використовується для запобігання гострому тромбозу після коронарного тромболізу, останні повідомлення ставлять під сумнів переваги гепарину в цьому випадку, коли пацієнтів також лікують аспірином.

Гепарин - це сульфатований полісахарид, який проявляє свій основний антикоагулянтний ефект шляхом інактивації тромбіну та активованого фактора Х (фактор Ха) через антитромбін (АТ)-залежний механізм.

Широко використовуються два типи гепарину: нефракціонований гепарин (НФГ) і низькомолекулярний гепарин (НМГ). Усі антикоагулянти, фармакокінетичні та інші біологічні відмінності між нефракціонованим гепарином (НФГ) і низькомолекулярним гепарином (НМГ) можна пояснити відносно меншими властивостями зв'язування НМГ.

Порівняно з НФГ, НМГ мають знижену здатність інактивувати тромбін, оскільки менші фрагменти не можуть зв'язуватися одночасно з АТ і тромбіном.

Нефракціонований гепарин (НФГ) являє собою гетерогенну суміш полісахаридних ланцюгів зі змінною молекулярною масою з сильною спорідненістю зв'язування з антитромбіном. Вони використовуються як для лікувальної, так і для профілактичної терапії.

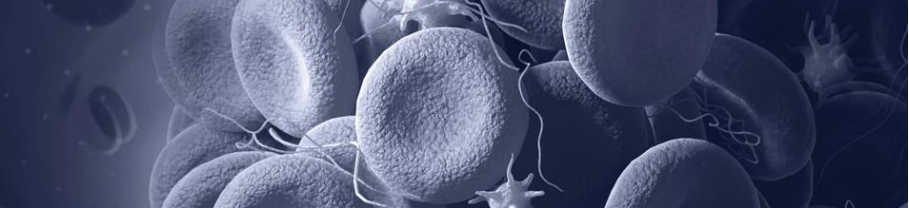
Антикоагулянтна Терапія

Низькомолекулярні гепарини НМГ отримують з гепарину шляхом хімічної або ферментативної деполімеризації з утворенням фрагментів приблизно на одну третину розміру гепарину. Низькомолекулярні гепарини (НМГ) використовуються для профілактики та лікування тромбозу.

Тести: Золотим стандартом моніторингу НМГ є анти-фактор Ха (анти-FXa).

Нормальні діапазони (Anti Ха): Щоб забезпечити оптимальну терапію гепарином при мінімізації ризику кровотечі або тромбоемболічних ускладнень, зверніться до рекомендацій виробника гепарину щодо активності гепарину

Hemostasis guide made in collaboration with Dr. Pierre Suchon, La Timone University Hospital of Marseille, APHM, Marseille, France.



Бібліографія

Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6:1059-71.

Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135

D-dimer to guide the duration of anticoagulation Therapy. *G Palareti N Engl J Med* 355:1780, October 26, 2006.

Pulivarthi, Swaroopa & Gurram, Murali. (2014). Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. *North American journal of medical sciences*. 6. 491-499. 10.4103/1947-2714.143278.

Yu, H. H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis research*, 195, 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>

Soni, Mamta et al. "D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases." *Diabetes & Metabolic Syndrome* vol. 14,6 (2020): 2245-2249. doi:10.1016/j.dsx.2020.11.007

Wagner, J., Garcia-Rodriguez, V., Yu, A. et al. Elevated D-Dimer Is Associated with Multiple Clinical Outcomes in Hospitalized Covid-19 Patients: a Retrospective Cohort Study. *SN Compr. Clin. Med.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00627-z>

Disseminated Intravascular Coagulation - DIC. ARUP Consult®. Retrieved November 30, 2020, <https://arupconsult.com/content/disseminated-intravascular-coagulation>

Набори Horiba Medical для дослідження гемостазу

1300036338	Yumizen G PT5	5 x 5 мл
1300036373	Yumizen G PT liquid 4	12 x 4 мл
1300036376	Yumizen G PT Reco 10	10 x 10 мл
1300036379	Yumizen G APTT Liq 2	6x2 мл
1300036377	Yumizen G APTT 4	6 x 4 мл
1300036381	Yumizen G APTT liquid 4	12 x 4 мл
1300036383	Yumizen G FIB 2	12 x 2 мл
1300036384	Yumizen G FIB 5	12 x 5 мл
1300036382	Yumizen G TT	12 x 3 мл
1300036391	Yumizen G DDi 2	3x2,5 мл
1300036390	Yumizen G AT	4 x 3 мл
1300036417	Yumizen G INR	test kit 25 tests
1300036385	Yumizen G IMIDAZOL	12 x 15 мл
1300036386	Yumizen G CaCl2 4	12 x 4 мл
1300036412	Yumizen G CTRL I and II	5 x 1ml (2x)
1300036416	Yumizen G Cal	(12 x 1 мл)
1300036414	Yumizen G CTRL DDi I & II	(5x1 мл)

HORIBA
Medical



УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАНИК В УКРАЇНІ



**ТОВ «ЛАБІКС»,
вул. сім'ї Хохлових, 11/2
м.Київ, 01135
Тел.+38(044)-227-18-33
www.labix.com.ua**

FRANCE +33 (0)4 67 14 15 15 - ITALY +39 / 06 51 59 22 1 - SPAIN +34 / 91- 353 30 10 - PORTUGAL +351 / 2 14 72 17 70 - UK +44 (0) 1604 542650
POLAND +48 / 22 30 05 460 - USA +1 / 949 453 0500 - BRAZIL +55 / 11 2923-5439 - THAILAND +66 / 2 861 59 95 - CHINA +86 / 21 3222 1818
INDIA +91 / 11 4646 5000 - GERMANY AXON LAB AG +49 / 7153 92260 - DISTRIBUTORS NETWORK +33 (0)4 67 14 15 16
HORIBA Medical online : <https://www.horiba.com/medical>