

**Синдром «Удлиненного АЧТВ»:
эффективный подход к
диагностике состояний, связанных
с удлинением АЧТВ**

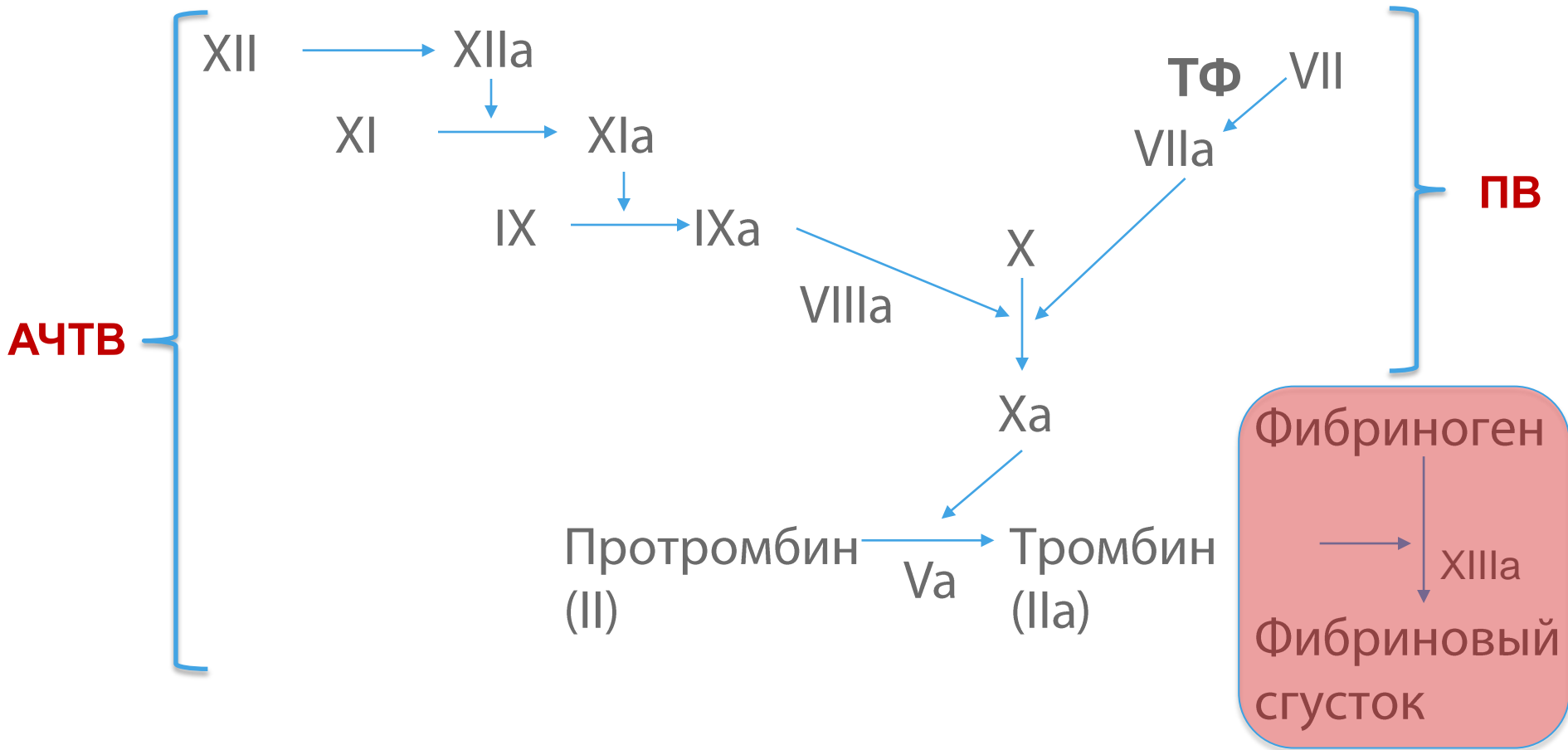
Людмила Петровна Папаян

НИИГиТ, Санкт-Петербург

Схема активации свертывания крови

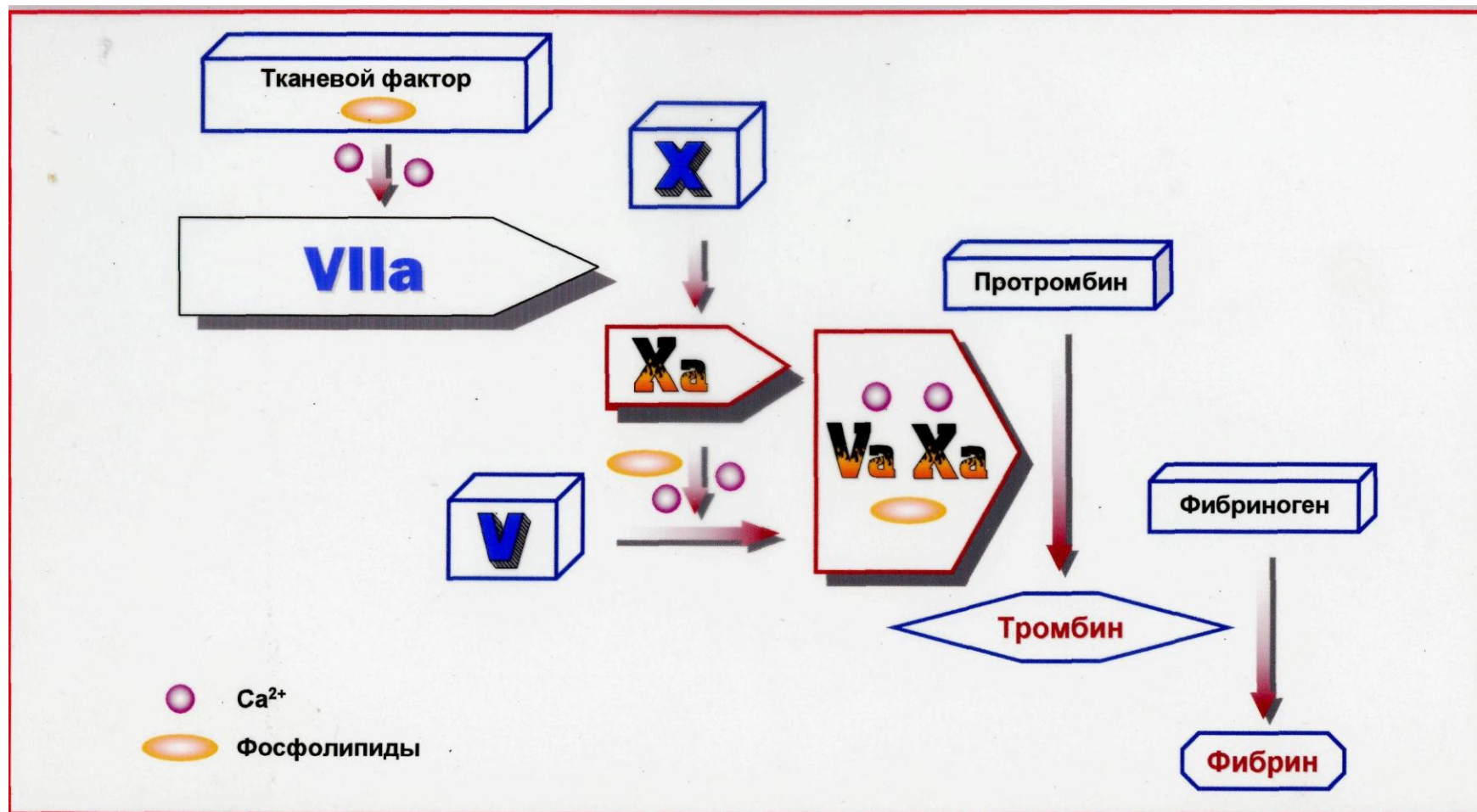
Внутренний путь

Внешний путь



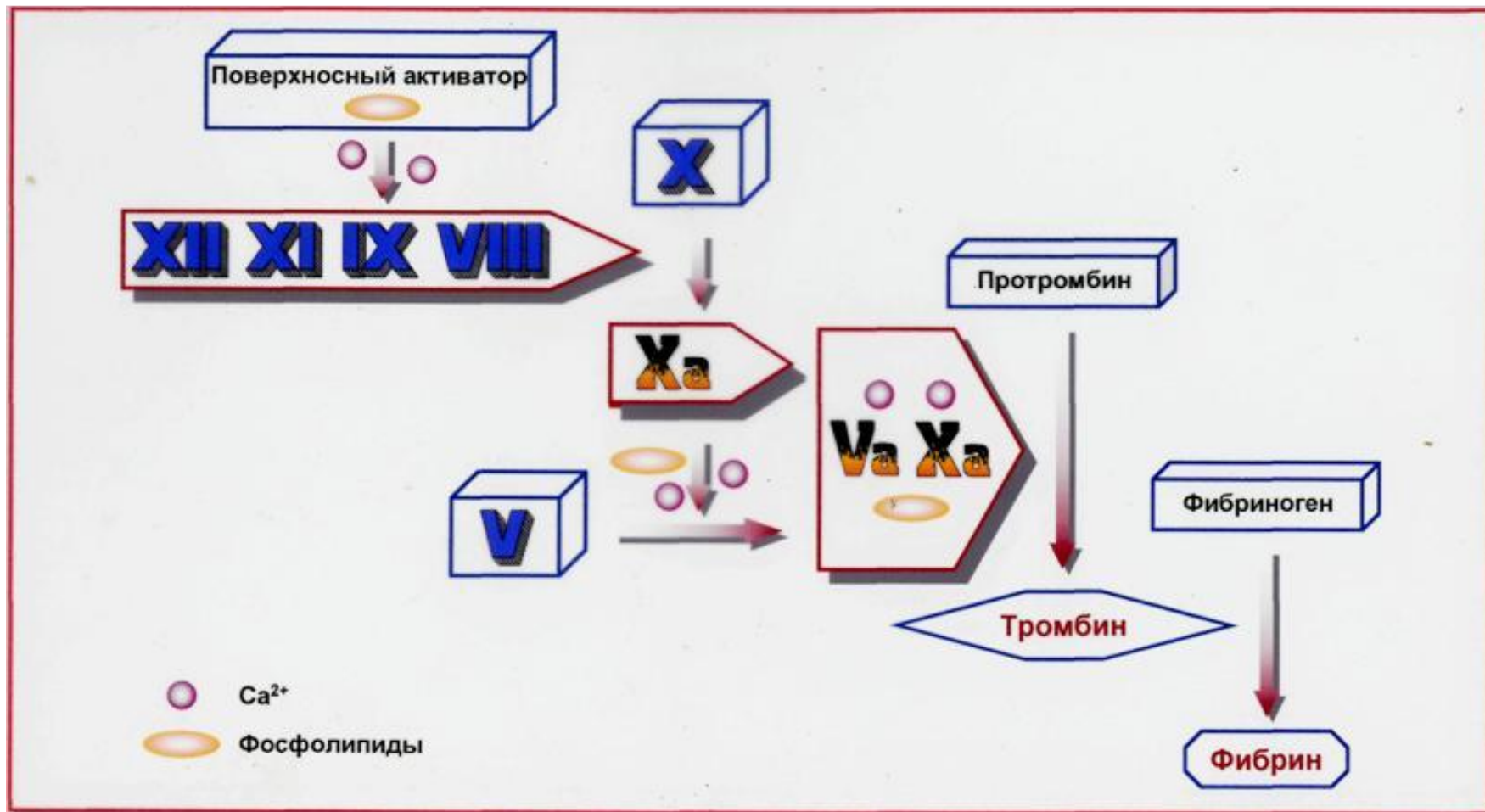
ПВ

Внешний путь



АЧТВ

Внутренний путь



1. Причина удлиненного АЧТВ (дифференциальный диагноз)

Приобретенная гемофилия	
АЧТВ	↑↑↑
ПВ/МНО	N
ТТ	N
Фиб	N
фVIII	↓↓↓
Др.факторы	N(↓)
D-димер	±
Кровотечение	++++ (Типично)
Тромбоз	0

2. Причина удлиненного АЧТВ (дифференциальный диагноз)

	Приобретенная гемофилия	Гепарин в образце
АЧТВ	↑↑↑	↑↑
ПВ/МНО	N	N
ТТ	N	↑↑
Фиб	N	N
фVIII	↓↓↓	N
Др.факторы	N(↓)	N
D-димер	±	0
Кровотечение	++++ (Типично)	±
Тромбоз	0	0

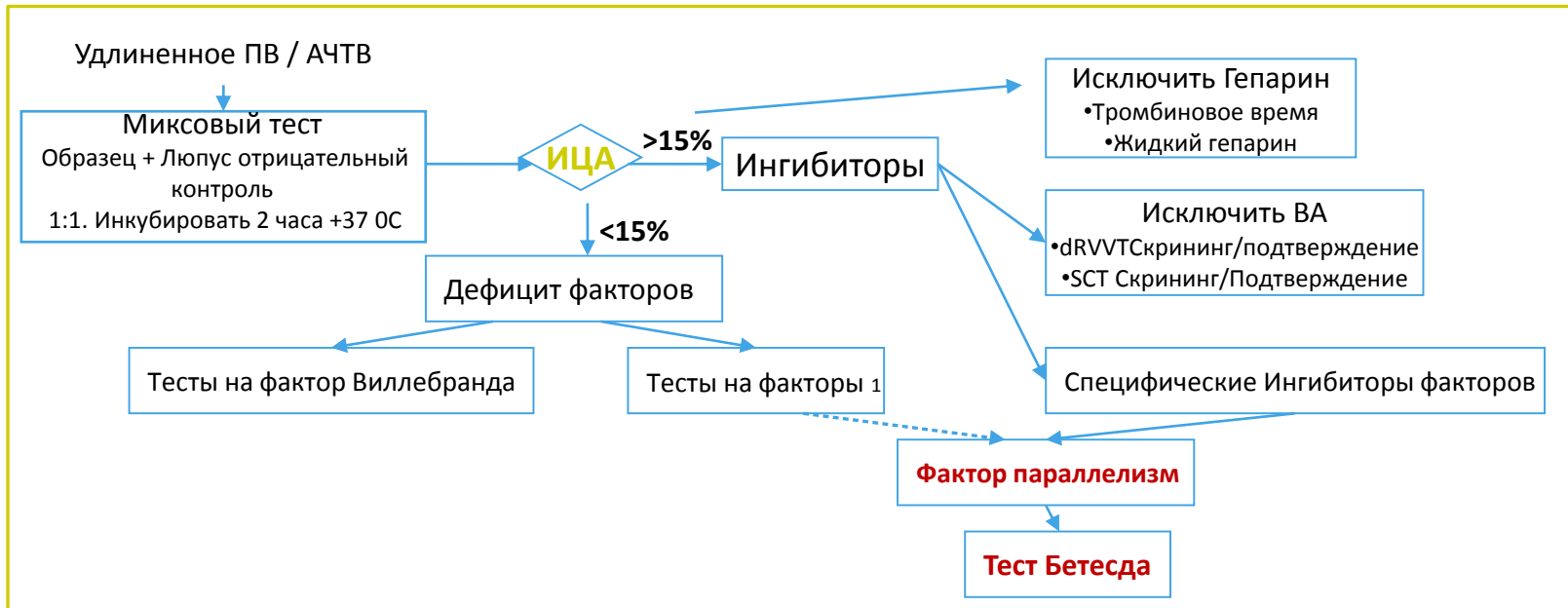
3. Причина удлиненного АЧТВ (дифференциальный диагноз)

	Приобретенная гемофилия	Гепарин в образце	ВА
АЧТВ	↑↑↑	↑↑	↑↑
ПВ/МНО	N	N	N
ТТ	N	↑↑	N
Фиб	N	N	N
фVIII	↓↓↓	N	±↓
Др.факторы	N(↓)	N	N(↓)
D-димер	±	0	0
Кровотечение	++++ (Типично)	±	0
Тромбоз	0	0	±

4. Причина удлиненного АЧТВ (дифференциальный диагноз)

	Приобретенная гемофилия	Гепарин в образце	ВА	Острый ДВС
АЧТВ	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
ПВ/МНО	N	N	N	↑↑
ТТ	N	↑↑	N	↑↑
Фиб	N	N	N	↓↓↓
фVIII	↓↓↓	N	±↓	↓
Др.факторы	N(↓)	N	N(↓)	↓↓↓
D-димер	±	0	0	↑↑↑
Кровотечение	++++ (Типично)	±	0	++++
Тромбоз	0	0	±	Полиорганная недостаточность

Алгоритм лабораторного обследования при удлинённом АПТВ



Индекс Циркулирующего Антикоагулянта (ИЦА)

$$\text{ИЦА\%} = \frac{(\text{BC } 50:50 - \text{BC норма})}{\text{BC пациента}} \times 100$$

BC – время свертывания

Клиническое наблюдение

- - Пациентка 52 лет
- - В детстве редкие, незначительные по объему и продолжительности носовые кровотечения, легко возникающие экхимозы, в том числе после незначительных травм.
- - Месячные с 14 лет, регулярные, обильные в первые 2- 3 дня.
- - Удаление зубов и малые оперативные вмешательства (выскабливание матки) без особенностей
- - В 49 лет длительное кровотечение при лечении пиявками (из места укуса).
- Дочь без каких либо проявлений кровоточивости

Результаты исследования гемостаза до обращения в РосНИИ ГТ

Показатель	Д-на Н.А.	Норма
АЧТВ,с	44,4	25.9 – 38,2
Протромбин, %	84,7	70 -120
Фибриноген, г/л	2,25	2 - 4

Скрининг ингибитора

	АЧТВ
Плазма пациентки	52.9 сек
Нормальная плазма	31.2 сек
1:1 мiх плазма пациентки к нормальной плазме	48.1 сек
1:1 мiх плазма пациентки к нормальной плазме (2 часа инкубации при 37°С)	50.7 сек

- ИЦА % = $(50,7 - 31,2) : 52,9 \times 100 = 38\%$
- Заклучение: неполная коррекция, наличие ингибитора

Исследование ВА

АЧТВ - SP	dRWT (яд гадюки Рассел)	LA-1 (скрининг)	LA-2 (подТВ.)	$\frac{LA-1}{LA-2}$
52,6 с. (1,76)	33 с.	45 с.	44с.	1,03
K= 31,2 с.	K= 35 с.	K=45 с.	K=45 с.	K < 1,2

Заключение: Волчаночный антикоагулянт не выявлен.
Первоначально удлинённое АПТВ при добавлении реактива LA-1 полностью нормализовалось

Результаты обследования Д-ой Н.А. в лаборатории свертывания крови в 2014 г.

Показатель	Норма	03.07	07.07.	8.07.
АЧТВ,с/индекс	31,2/ 0,8-1,1	52,9 / 1,76		
АЧТВ с, (микс)		48,1/ 1,5		
Ф.ХII	75 - 125		20,6	18,4
Ф.ХI, %	67 - 127	16,2	15,4	(1.56 БЕ)
Ф.ХIII,%	58 - 180	23,5	-	
Ф.ХIХ,%	55 - 163	18, 9	15,2	(1.0 БЕ)
Ф.Х, %	60 - 152	-	93,2	
Ф.V,%	58 - 190	-	89,6	

Предположение:

- *Если при разведении плазмы активность повышается, то это ингибитор.*
- *Если при разведении плазмы активность снижается, то это дефицит.*

Подтверждение:

- *Фактор-параллелизм*
- *Бетесда тест*

Результаты исследования активности факторов XII, XI, IX и VIII в двойных разведениях плазмы больной

- **Активность факторов:**

XII - 135%

VIII - 104 %

(разведение 1:8)

- **Активность факторов:**

XI - 70 %

IX - 93 %

(разведении 1:32)

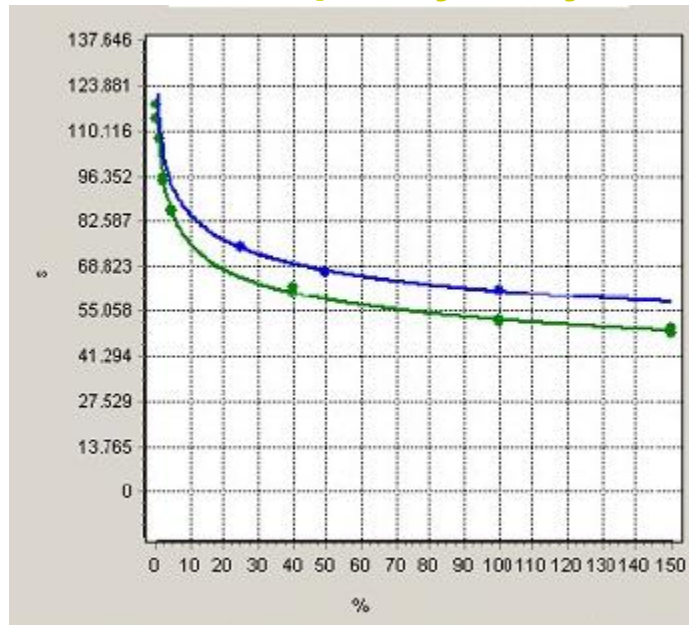
- **Предположение:** имеется ингибитор факторов XII, XI, IX и VIII

Принцип фактор-параллелизма

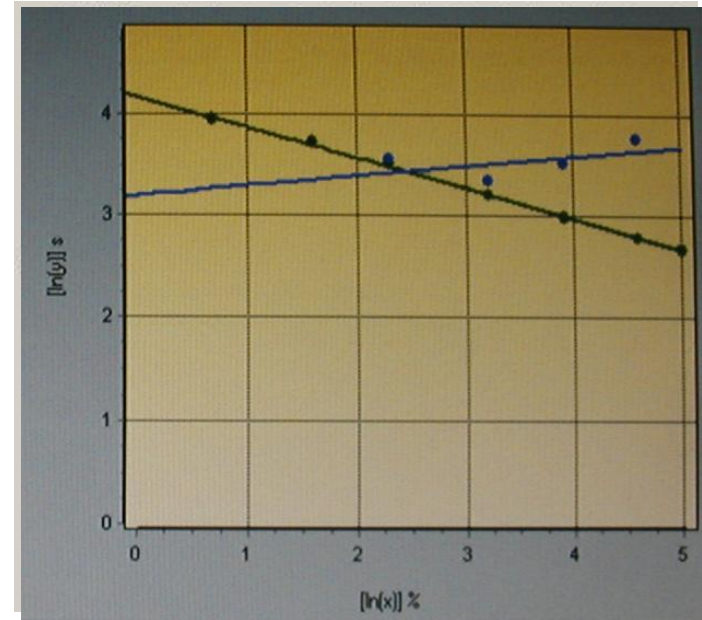
1. Образец разводится фактором дилуентом в 2, 4, 8 раз.
2. Активность фактора в тестируемой плазме оценивается без разведения + во всех разведениях.
3. По результатам строится кривая зависимости % активности от сек.
4. Кривая образца сравнивается с калибровочной кривой: насколько кривые параллельны.
При разведении образца активность фактора должна снижаться, как в калибровочной плазме.
5. Образец ведет себя также, как калибровочная плазма.
6. Результаты активности фактора в разведениях оцениваются на воспроизводимость.
Результаты активности при пересчете на степень разведения должны быть равны друг другу.

Пример фактор-параллелизма на ACL TOP

Ингибитор отсутствует



Подозрение на ингибитор



**Обратите внимание, как
линии пересекаются**

! Оси могут быть трансформированы для отображения кривых в виде прямых

Заключение

- Установлена ингибиторная активность в плазме больной, направленная исключительно на факторы внутреннего пути свертывания крови : XII, XI, IX и VIII
- **Наибольший ингибиторный эффект установлен против факторов XI и IX**

В планах

- Подтверждение результатов с помощью методики «фактор-параллелизм» и теста Бетесда

Спасибо за внимание.