

Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии

А.Л. Мелкумян^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7098-4602, e-mail: anna@renam.ru

А.Л. Берковский¹, ORCID: 0000-0001-8213-1810

С.А. Васильев², ORCID: 0000-0002-5695-3615

Е.В. Сергеева¹

¹ Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Лабораторные методы являются очень важной частью обследования пациентов с тромботическими заболеваниями, часто ставящими последнюю точку в определении диагноза, а в некоторых случаях даже определяющими этот диагноз. Представленный обзор тромботических заболеваний и состояний, а также лабораторных методов их диагностики позволяет дифференцировать данные состояния на лабораторном этапе обследования и подобрать правильную специфическую терапию, в первую очередь антитромботическую.

В данном обзоре отражены основные нозологические формы, причины развития тромботических заболеваний и состояний, а также методы их диагностики с использованием реагентов и тест-систем ведущего отечественного производителя реагентов для диагностики системы гемостаза НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией». Рассмотрены механизмы развития таких состояний и заболеваний, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), гиперкоагуляционный синдром (ГКС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), наследственные и приобретенные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеинов С и S, резистентность фактора Va к активированному протеину С и др.), антифосфолипидный синдром (АФС), а также осложнения антикоагулянтной терапии (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), кумариновые некрозы и пр.). Представлены лабораторные критерии тромботических состояний. Дан обзор наиболее широко используемых антикоагулянтных препаратов и методы их контроля – это антагонисты витамина К (оральные антикоагулянты, ОАК), нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, прямые или новые оральные антикоагулянты (НОАК или ПОАК). Представлены лабораторные критерии тромботических состояний. Подробно описаны методы определения Д-димера в крови, а также методы измерения антиХа- и антиIIa-активности гепарина.

Данная совместная работа ведущих сотрудников научно-производственного отдела «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией» и ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ отражает необходимость научно-практического взаимодействия клиницистов, врачей-лаборантов и производителей реагентов и тест-систем для выработки наиболее чувствительных, специфических, точных и удобных методов диагностики заболеваний и контроля терапии.

Ключевые слова: тромботические нарушения, тромботические состояния, тромбоз, ТГВ, ТЭЛА, гиперкоагуляционный синдром, ДВС-синдром, Д-димер, тромбофилия, тромботические заболевания, АФС-диагностика, контроль, антикоагулянтная терапия, гепарины, НОАК-осложнения

Для цитирования: Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Васильев С.А., Сергеева Е.В. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. *Медицинский совет.* 2020;(21):256–266. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy

Anna L. Melkumyan^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7098-4602, e-mail: anna@renam.ru

Aron L. Berkovskiy¹, ORCID: 0000-0001-8213-1810

Sergey A. Vasiliev², ORCID: 0000-0002-5695-3615

Elena V. Sergeeva¹

¹ Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia

² National Hematology Research Centre; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Laboratory methods are a very important part of the examination of patients with thrombotic diseases, often putting the final touches on the diagnosis, and in some cases even defining this diagnosis. The present review of thrombotic diseases and conditions, as well as the laboratory methods for their diagnosis, enables the differentiation of these conditions in the laboratory phase of the examination and the selection of the correct specific therapy, especially antithrombotic therapy.

This review reflects the main nosological forms, causes of thrombotic diseases and conditions, as well as methods of their diagnosis using reagents and test systems of the leading domestic manufacturer of reagents for diagnostics of the hemostatic system SPD "Renam" ICPOD "Hemophilia Society". The mechanisms of conditions and diseases such as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary artery thromboembolism (PATE), hypercoagulability syndrome (HCS), disseminated intravascular coagulation (DIC), hereditary and acquired thrombophilia (deficiency of antithrombin III, proteins C and S, factor Va resistance to activated protein C, etc.) and complications of anticoagulant therapy (heparin-induced thrombocytopenia (HITC), antiphospholipid syndrome (APS), complications of anticoagulant therapy (heparin-induced thrombocytopenia (HIT), coumarin-induced necrosis, etc.) are reviewed. Laboratory criteria for thrombotic conditions are presented. The most commonly used anticoagulant drugs and their control methods are reviewed, including vitamin K antagonists (oral anticoagulants, OAC), unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, direct or new oral anticoagulants (DOACs or NOACs). Laboratory criteria for thrombotic conditions are presented. Methods for determining blood D-dimer are described in detail, as well as methods for measuring anti-Xa and anti-IIa heparin activity.

This joint work of the leading employees of the Research and Production Department «Renam» of ICPOD «Hemophilia Society» and FSBI NMRC of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation reflects the need for scientific and practical cooperation of practitioners, laboratory doctors and manufacturers of reagents and test systems to develop the most sensitive, specific, accurate and convenient methods of disease diagnostics and control of therapy.

Keywords: thrombotic diseases, diagnostics, control, anticoagulant therapy, complications

For citation: Melkumyan A.L., Berkovskiy A.L., Vasiliev S.A., Sergeeva E.V. Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):256–266. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Основные нозологические формы и причины развития тромботических заболеваний и состояний хорошо известны. Это:

- 1) Тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- 2) Гиперкоагуляционный синдром (ГКС).
- 3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).
- 4) Тромбофилии.
- 5) Антифосфолипидный синдром (АФС).
- 6) Осложнения антикоагулянтной терапии.

В *табл. 1* отражены основные лабораторные показатели, позволяющие диагностировать данные тромботические состояния для последующего подбора патогенетической терапии.

ДИАГНОСТИКА ТГВ И ТЭЛА

До настоящего времени тромбозы и тромбоэмболические осложнения остаются основной причиной смерти в большинстве развитых стран. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), нередко осложняющийся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), представляющей прямую опасность для жизни, имеет достаточно выраженное, но не вполне специфическое клиническое проявление, что может затруднить его своевременное выявление и, следовательно, своевременное начало лечения. Исследование кровеносных сосудов инструментальными методами также может быть затруднено по разным причинам (прежде всего из-за локализации тромба). Эти обстоятельства увеличивают значимость лабораторной диагностики, в которой количественное определение Д-димера занимает в таких случаях едва ли не первое место [1]. Помимо повышенного уровня Д-димера при

● **Таблица 1.** Лабораторные показатели тромботических состояний

● **Table 1.** Laboratory indices for thrombotic conditions

ТГВ и ТЭЛА	ГКС	ДВС	Тромбофилии	АФС	Осложнения антикоагулянтной терапии
Д-димер	ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, ПДФ, РФМК, агрегация тромбоцитов и др.	Д-димер, АТIII, ПрС, ПрS, ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, количество тромбоцитов	АТIII, ПрС, ПрS, определение резистентности ф. V к АПС, уровень гомоцистеина (при гипергомоцистеинемии), определение мутации С677Т в гене МТНFR, определение мутации G2010А в гене протромбина, определение мутации V фактора Лейден	АЧТВ, чувствительный к ВА, dRVVT-скрининг, dRVVT подтвержд., SCT-скрининг, SCT подтвержд., антитела к кардиолипину и β2-ГП1 IgG и IgM	ПВ, АЧТВ, антиХа, количество тромбоцитов

ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТIII – антитромбин III; ПрС – протеин С; ПрS – протеин S; АПС – активированный протеин С; МТНFR – methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза; ВА – волчаночный антикоагулянт; dRVVT – Dilute Russell's viper venom time, разбавленное время яда гадюки Рассела; SCT – silica clotting time, время свертывания с активатором силикогелем.

ТГВ и ТЭЛА могут наблюдаться показатели, присущие гиперкоагуляционному синдрому (укорочение ПВ, АЧТВ, ТВ, повышение уровня фибриногена, ПДФ, РФМК, агрегации тромбоцитов и другие показатели).

Д-димер, продукт деградации поперечношитога фибрина, является специфическим маркером активации свертывания крови и фибринолиза, связанного с тромбозом. При всем многообразии состояний, связанных с повышенным уровнем Д-димера, диагностическая и мониторинговая значимость этого показателя достаточно велика. Повышенная концентрация Д-димера свидетельствует о таких клинических состояниях, как ДВС-синдром, системный тромболитизис, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), артериальные тромбозы (в т. ч. инфаркты и инсульты), послеоперационные состояния, заболевания печени, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания и др. Помимо патологических состояний, уровень Д-димера повышается после 50 лет, а также при нормальной беременности. Наиболее широко определение Д-димера в диагностических целях используется для исключения ТГВ и ТЭЛА [2–5].

При ТГВ и ТЭЛА для исключения диагноза тромбоза является отрицательная диагностическая значимость теста, т. е. нет повышения Д-димера – нет тромбоза [6]. Стратегия, основанная на совместном использовании шкал претестовой оценки клинической вероятности и уровня Д-димера, позволяет снизить количество дорогостоящих и небезопасных для здоровья пациентов процедур [7–9].

Согласно одному из наиболее часто применяемых алгоритмов [10], при высокой клинической вероятности ТГВ или ТЭЛА сразу выполняются инвазивные диагностические процедуры и/или начинается активная антикоагулянтная и тромболитическая терапия. При средней или низкой вероятности диагноза измеряется уровень Д-димера и в зависимости от полученного результата принимается решение о дальнейших действиях.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии за 2014 г. [7, 8]:

- Д-димер рекомендуется измерять у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ТЭЛА (для ТГВ < 2 по шкале Wells, для ТЭЛА < 10 по Женевской шкале или < 6 по шкале Wells). Предпочтительно использовать высокочувствительные методы определения Д-димера. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A;

- При низком риске ТЭЛА нормальный уровень Д-димера по данным высокочувствительных или умеренно чувствительных методов определения Д-димера позволяет исключить ТЭЛА. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A;

- Дальнейшее тестирование может быть проведено у пациентов с промежуточным риском при нормальном уровне Д-димера при помощи умеренно чувствительных методов. Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C;

- Измерение содержания Д-димера не рекомендуется у пациентов с высоким риском ТЭЛА, поскольку нормальный уровень Д-димера не в полной мере позволяет исклю-

чить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительных методов определения Д-димера. Класс рекомендаций III, уровень доказательности В. Данных пациентов необходимо сразу направлять на инструментальное обследование без предварительного определения уровня Д-димера.

Д-димер может быть определен в образцах крови и цитратной плазмы. На результаты определения Д-димера практически не влияют такие факторы преаналитического этапа, как техника взятия крови и примесь тромбоцитов. Диагностическое значение метода определения Д-димера основывается на его высокой чувствительности и, следовательно, способности исключать ТГВ и ТЭЛА, если концентрация Д-димера в плазме меньше определенной пороговой величины. У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 240 нг/500 FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл. Необходимо учитывать то, что концентрация Д-димера увеличивается с возрастом [11, 12].

В настоящее время существует более 30 различных методов для измерения Д-димера, основанных на реакции моноклональных антител, специфичных к эпитопам Д-димера, которые находятся на поверхности молекул продуктов деградации фибрина, без перекрестного реагирования с фибриногеном [13].

Реагенты НПО «Ренам»: НПО «Ренам» разработал и внедрил в клиническую диагностическую практику набор «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест). Определение уровня Д-димера с помощью разработанного набора характеризуется достаточной для исключения венозной тромбоземболии диагностической чувствительностью и специфичностью.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) – коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза [14, 15]. ГКС развивается в ответ на повреждение эндотелия сосудистой стенки и сопутствует многим патологическим состояниям различной этиологии (травматической, воспалительной, атеросклеротической, опухолевой, осложненной акушерской и др.). Отсутствие коррекции этиологической причины ГКС может привести к развитию острых фатальных состояний, таких как тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда.

Развитие ГКС наблюдается при многих наследственных и приобретенных тромбофилиях. В частности, он описан при дефиците антитромбина III (АТIII), дефиците и аномалии протеинов С и S, мутантном факторе V Лейден, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТТФР), гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине G20210A, антифосфолипидном синдроме [16]. Кроме этого, ГКС часто регистрируют при наличии в крови волчаночного антикоагулянта, обнаружении антител к кардиолипину IgM, IgG, β 2-гликопротеину1 IgM, IgG, гиперагрегальности тромбоцитов, повышении уровня или мультимерности фактора Виллебранда, дефиците ADAMTS 13,

при болезни Мошковица, увеличении активности факторов VIII, X, XIII, дефиците фактора XII (болезни Хагемана), дисфибриногенемии [17, 18].

Часто ГКС продолжается длительное время: несколько недель, месяцы и даже годы.

При острой форме ГКС тромбоз может развиваться в течение нескольких минут, часов или в течение 1–3 дней. Острый ГКС способен быстро трансформироваться в локальный, множественный или диссеминированный тромботический процесс, что может наблюдаться при затянувшемся эпизоде стенокардии, за которым скрывается резкая активация свертывания крови с формированием растворимого фибрин-мономерного комплекса в области атеросклеротической бляшки. Острый ГКС может осложниться острым тромбозом сосудов головного мозга и ишемическим инсультом. ГКС всегда предшествует развитию острого тромбоза.

При хроническом ГКС может не быть специфической клинической картины, но могут отмечаться преходящие головокружения, чувство тяжести в голове, кратковременные головные боли, заторможенность, быстрая утомляемость, слабость. При пункции вены нередко наблюдается быстрое тромбирование иглы или катетера с последующим развитием тромбоза в месте пункции. Могут также отмечаться явления парестезий нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела [14, 15].

Под воздействием провоцирующего фактора острый ГКС легко переходит в тромботические состояния или в острый ДВС-синдром, который через гиперкоагуляционную фазу может сравнительно быстро перейти в гипокоагуляционную фазу ДВС-синдрома [14, 15].

Состояния «гиперкоагуляционный синдром» и «гиперкоагуляционная фаза синдрома ДВС» не идентичны. Различия между этими состояниями существенны, главное из них – при ГКС нет признаков потребления различных компонентов системы гемостаза, обязательных при синдроме ДВС.

Диагноз «гиперкоагуляционный синдром» считается правомочным, если присутствует два и более лабораторных нарушения системы гемостаза (табл. 2).

Реагенты НПО «Ренам»:

- для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П;
- для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс;
- для измерения ТВ – Тромбин-тест, Тромбин-реагент;
- для определения уровня фибриногена по Клауссу – Фибриноген-тест, Оптифибриноген-тест;
- для определения Д-Димера в плазме крови – «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест);
- для определения РФМК – РФМК-тест;
- для определения XIIa-зависимого фибринолиза – тест XIIa-зависимого фибринолиза;
- для измерения агрегации тромбоцитов – АГРЕНАМ (АДФ, коллаген, ристоцетин), АДФ.

● **Таблица 2.** Диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [19]

● **Table 2.** Diagnostic criteria for hypercoagulability syndrome [19]

Лабораторный метод	Показатели при ГКС
Время свертывания крови по Ли – Уайту	Укорочение
АЧТВ	Укорочение (за исключением случаев волчаночного антикоагулянта, иммунных ингибиторов, дефицита факторов свертывания)
Протромбиновое время	Укорочение
Тромбиновое время	Укорочение
Концентрация фибриногена	Повышена
Д-димер	Умеренно повышен
РФМК	Увеличение (до 5–8 мг %)
XIIa-зависимый фибринолиз	Замедление («истощенный фибринолиз»)
Тромбоциты	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация тромбоцитов	Резко повышена в ответ на добавление агонистов (ристоцетин, АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, адреналин, тромбин)
Тромбоэластограмма	Гиперкоагуляция, иногда с рыхлыми краями фиксированного тромба
Тромбодинамика	Признаки резкой гиперкоагуляции
Тромбиновый потенциал плазмы крови	Гипертромбинемия
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

ДИАГНОСТИКА ДВС-СИНДРОМА

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – патологическое состояние, которое является, как правило, следствием тяжелого сепсиса или воспалительного заболевания. Бактериальные эндотоксины или провоспалительные цитокины создают множественные очаги микротромбирования на стенках кровеносных сосудов. Множественный рост микротромбов сопровождается выведением из кровотока факторов коагуляции. Эти процессы неизбежно ведут к коагулопатии потребления – тромбоцитопении и дефициту всех факторов гемостаза. При этом в ответ на микротромбирование активируется фибринолиз. Результатом этого является появление в кровотоке продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и, соответственно, рост содержания Д-димера [20, 21].

Различают 2 фазы ДВС-синдрома – гиперкоагуляционную и гипокоагуляционную (или коагулопатию потребления).

Лабораторные критерии гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома схожи с гиперкоагуляционным синдромом, но с признаками потребления факторов свертывания крови и тромбоцитов. В следующей фазе – гипокоагуляционной – признаки коагулопатии потребления разво-

рачиваются во всем своем проявлении. Надо отметить, что переход одной фазы в другую может произойти очень быстро.

Лабораторными признаками гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома (истинной коагулопатии потребления) является тромбоцитопения, появление в крови ПДФ (РФМК), повышение Д-димера, удлинение показателей, отражающих активность внешнего и частично общего пути (факторов II, V, VII, X) – ПВ, внутреннего пути свертывания (факторов VIII, IX, XI и XII) – АЧТВ) и конечного этапа свертывания крови (ТВ, фибриноген), а также снижение активности факторов противосвертывающей системы крови (АТIII, системы протеина С и пр.) и других показателей.

Реагенты НПО «Ренам»:

- для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П;
- для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс;
- для измерения ТВ – Тромбин-тест, Тромбин-реагент;
- для определения уровня фибриногена по Клауссу – Фибриноген-тест, Оптифибриноген-тест;
- для определения Д-Димера в плазме крови – «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест);
- для определения РФМК – РФМК-тест;
- для определения активности АТIII – Реахром-АТIII, Реаклот-АТIII;
- для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест.

ТРОМБОФИЛИИ

Тромбофилии (или повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [22].

Венозная тромбоземболия и артериальные тромбозы представляют серьезную проблему для клинической медицины, т. к. могут создавать опасность для жизни даже в младенчестве [23].

Открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза [24].

Это тромбофилии, вызванные дефицитом антитромбина III (АТIII), протеином С (РС), протеином S (PS), резистентность фактора Va к активированному протеину С (мутация Лейден), другие мутации фактора Va (Кембридж, Гонконг), мутация в гене протромбина (G20210A), дисфибриногенемия (функциональный дефицит фибриногена), гипергомоцистеинемия (мутация C677T, обуславливающая выработку термолabileного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР, МТНFR) со сниженной активностью), повышенный уровень факторов свертыва-

ния VII, VIII, IX, XII, липопротеина (Lp) а, дефицит плазминогена, полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов [18, 25]. Также к тромбофилиям можно причислить антифосфолипидный синдром (АФС) и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ), описанные в других разделах статьи.

Присутствие более чем одного протромботического полиморфизма создает реальный риск артериальных тромбозов и венозной тромбоземболии. Однако наследственные тромбофилии, даже комбинированные, не могут считаться непосредственной причиной тромботических заболеваний (для этого необходимо конкретное взаимодействие с внешними факторами). Но они опасны тем, что в определенных условиях (хирургические вмешательства, пред- и послеродовой периоды, оральная контрацепция, воздушные полеты и др.) вызывают тромбозы.

Диагностика тромбофилии включает в себя:

- коагулологические методы исследования, выявляющие нарушения в системе гемостаза и позволяющие верифицировать вариант тромбофилии (дефицит РС и PS, снижение активности АТIII; выявляют волчаночный антикоагулянт, синдром гиперагрегабельности тромбоцитов; позволяют оценить концентрацию продуктов деградации фибрина и Д-димера; состояние системы фибринолиза);
- определение концентрации гомоцистеина для диагностики гипергомоцистеинемии;
- генетический анализ полиморфизмов генов факторов, участвующих в гемостазе, для верификации формы и варианта тромбофилии (мутация V фактора Лейден, протромбин G20210A, МТГФР и др.);
- для верификации диагноза АФС – определение в крови уровня антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к β 2-гликопротеину1 IgG, IgM, повторная оценка содержания волчаночного антикоагулянта.

Реагенты НПО «Ренам»:

- для определения активности АТIII – Реахром-АТIII, Реаклот-АТIII;
- для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест;
- для определения резистентности активированного фактора V (фактор V Leiden) к действию активированного протеина С – РеаЛейден-тест;
- для диагностики АФС – ВА-тест;
- для исследования агрегационной активности тромбоцитов (АГРЕНАМ, АДФ).

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Одной из причин артериальных и венозных тромбозов, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является выработка антител к фосфолипидам (аФЛ). Эти антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, направленных к комплексу, образованному фосфолипидом (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин) и кофакторным белком (чаще всего β 2-гликопротеином 1 или протромбином). В клинической практике наиболее часто определяются антитела к кардиолипину (аКЛ) и

волчаночный антикоагулянт (ВА). В первом случае используется твердофазный иммуноферментный метод, во втором – коагуляционные тесты.

Выработка антител к фосфолипидам, в т. ч. и ВА, ассоциируется с рядом клинических проявлений (артериальные и венозные тромбозы, невынашивание беременности из-за тромбоза артерий плаценты, тромбоцитопения и др.). Этот клинико-лабораторный комплекс получил название антифосфолипидного синдрома (АФС).

Под термином «волчаночный антикоагулянт» объединена группа иммуноглобулинов классов IgG и IgM, которые *in vitro* ингибируют фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты, что проявляется удлинением времени свертывания плазмы. Несмотря на то что *in vitro* ВА, который также обозначается как приобретенный ингибитор свертывания крови, вызывает удлинение времени свертывания, *in vivo* его присутствие ассоциируется с развитием тромбозов [26].

Выделяют два вида АФС: первичный и вторичный.

Первичным обозначается АФС, который развивается у больных, не имеющих каких-либо иных известных аутоиммунных заболеваний. Вторичный АФС возникает на фоне других аутоиммунных заболеваний, чаще всего системной красной волчанки (СКВ), реже – волчаночно-подобных, недифференцированных и смешанных заболеваний соединительной ткани, онкологических заболеваний и др. Появление аФЛ у здоровых людей может быть связано с получением лекарственных препаратов (хлорпромазин, фенотиазины, прокаинамид, фенитоин, гидралазин), инфекциями (вирусными, бактериальными, паразитарными), со злокачественной лимфомой, парапротеинемией. Наследственный АФС является редким.

Катастрофический АФС – наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома, проявляющаяся множественными микротромбозами микроциркуляторного русла жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра аФЛ [27].

Выделяют также АФС разной диагностической точности: определенный (достоверный) и вероятный.

Определенный АФС диагностируется при наличии, по крайней мере, одного из клинических критериев (сосудистые тромбозы или патология беременности) и одного лабораторного (серологического) критерия. Диагноз определенного АФС требует обнаружения положительного ВА (коагуляционные методы) или повышения аКЛ (твердофазный иммунный метод) при повторном исследовании через 12 нед. или более.

При наличии типичных клинических проявлений, но отсутствии, низком уровне или нестойком повышении аФЛ (отрицательные результаты при повторных исследованиях аКЛ и ВА) диагностируется вероятный АФС. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного лабораторного критерия ВА (АЧТВ, чувствительное к ВА, тест с ядом гадюки Рассела, корригирующие тесты с фосфолипидами и плазмой) и антитела класса IgM и IgG к кардиолипину и антитела к β 2-гликопротеину 1 (β 2-ГП1) IgM и IgG.

Лабораторные критерии АФС:

Наличие в крови умеренных или высоких титров аКЛ IgG- или IgM-изотипов при двух или более исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 нед.

1. Позитивный тест на наличие ВА в плазме в 2 или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 12 нед., причем ВА должен определяться согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам) по следующим этапам:

- установление факта удлинения фосфолипид-зависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, активированное время свертывания (каолиновое время или Silica clotting time), время разбавленного яда гадюки Рассела (dRVVT), разбавленное протромбиновое время, текстариновое время, экариновое время, тайпановое время (Taipan venom time);

- невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой;

- укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов;

- исключение других коагулопатий, например наличие ингибитора фактора VIII или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).

2. Умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, выявляемый 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартного иммуноферментного метода.

3. Умеренный или высокий уровень антител к β 2-ГП1 (другой термин – апополипротеин Н) класса IgG и/или IgM в сыворотке крови, выявляемый 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартного иммуноферментного метода.

Реагенты НПО «Ренам» для определения ВА – ВА-тест.

КОНТРОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений широко используются антикоагулянтные препараты (табл. 3). По механизму действия они подразделяются на антикоагулянты непрямого и прямого действия. Первые ингибируют синтез витамина К – зависимых факторов свертывания крови (оральные антикоагулянты – антагонисты витамина К). Вторые действуют путем прямого ингибирования активности тромбина и других факторов свертывания крови (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, прямые или новые оральные антикоагулянты).

Применение некоторых антитромботических препаратов требует строгого лабораторного контроля за свертываемостью крови, т. к. лечение этими препаратами, назначаемыми в недостаточном количестве, неэффективно, а их передозировка может сопровождаться развитием

● **Таблица 3.** Методы лабораторного контроля действия антикоагулянтов
 ● **Table 3.** Methods for laboratory monitoring of anticoagulants

Группы препаратов	Метод контроля действия препаратов
ОАК (варфарин)	ПВ (МНО)
НФГ (гепарин натрия или гепарин кальция)	АЧТВ, количество тромбоцитов, АТIII
НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция и др.)	АнтиХа-активность, антиIIa-активность, АТIII, кол-во тромбоцитов
Фондапаринукс	АнтиХа-активность
НОАК-ингибиторы FIIa (дабигатран)	Модифицированный ТВ-тест, время образования сгустка, вызываемого протромбиназой (PefakitPICT: DSM IP Assets), экариновое время свертывания крови, антиIIa-активность, LC-MS/MS, dRVV-T, АЧТВ, ТВ
НОАК-ингибиторы FXa (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан)	Модифицированный антиХа-тест, LC-MS/MS, dRVVT, ПВ

ОАК – оральные антикоагулянты, ПВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТIII – антитромбин III, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НОАК – новые оральные антикоагулянты, ТВ – тромбиновое время, LC-MS/MS – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия, dRVVT – разбавленное время яда гадюки Рассела.

геморрагических осложнений [28]. Другой опасностью при лечении антитромботическими препаратами, в частности гепарином, является вероятность развития гепа-

рин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), нередко приводящей к тромботическим осложнениям (табл. 4).

ОАК. Чувствительность протромбинового времени (ПВ) к дефициту витамина К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) определяет его способность контролировать применение непрямых пероральных антикоагулянтов (варфарин, кумарины). Принцип метода определения ПВ заключается в ускорении времени рекальцификации цитратной плазмы под действием реагента тромбопластина (липидизированного тканевого фактора), который активирует фактор X в присутствии фактора VII [29]. Для стандартизации контроля действия ОАК используют рекомендуемый ВОЗ расчетный показатель МНО.

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{ПВ}_n}{\text{ПВ}_{100\%}} \right)^{\text{МИЧ}}, \text{ где}$$

МИЧ – Международный Индекс Чувствительности, ПВ_n – ПВ плазмы пациента в секундах, $\text{ПВ}_{100\%}$ – ПВ пула свежей донорской плазмы, содержащей 100% факторов свертывания в секундах.

Реагенты НПО «Ренам» для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П.

НФГ. АЧТВ является одним из основных методов оценки состояния системы гемостаза и контроля эффективности антикоагулянтной терапии гепарином. Принцип метода заключается в измерении времени образования сгустка рекальцифицированной плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия, при внесении в анализиру-

● **Таблица 4.** Осложнения антикоагулянтной терапии и диагностика данного состояния
 ● **Table 4.** Complications of anticoagulant therapy and diagnostics of this condition

Группы препаратов	Возможные осложнения терапии	Мониторинг	
		в каких случаях	как часто
ОАК	Геморрагические осложнения, кумариновые некрозы	В период подбора индивидуальной дозы варфарина контроль МНО контролируют 1 раз в 2–3 дня. При получении 2 последующих значений в пределах терапевтического окна следующее измерение МНО следует проводить через 1 нед., а в дальнейшем МНО контролируют 1 раз в 4 нед. [30]	
НФГ	Геморрагические осложнения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), гепарино-резистентность	Контроль количества тромбоцитов 1 раз в 3–5 дней. АЧТВ – в период достижения антитромботического эффекта гепарина – каждые 6 ч после начала терапии с коррекцией дозы гепарина до тех пор, пока 2 последующих измерения АЧТВ не будут соответствовать терапевтическому уровню, а состояние больного не будет стабильным. В дальнейшем АЧТВ контролируют 1 раз в сутки. В случае назначения профилактических доз гепарина (менее 15000 ЕД/сут) при стабильном состоянии пациента постоянный контроль АЧТВ не требуется [31]	
НМГ	Геморрагические осложнения, ГИТ	При почечной недостаточности, низкой массе тела (менее 50 кг) или очень большом весе, АФС, беременности, детском возрасте	1. Контроль антиХа-активности 1 раз в начале лечения + 1 раз в месяц при длительном приеме препаратов. 2. Контроль количества тромбоцитов 1 раз в 5–7 дней
Фондапаринукс	Геморрагические осложнения		Контроль антиХа-активности 1 раз в начале лечения + 1 раз в месяц при длительном приеме препаратов
НОАК-ингибиторы FIIa (дабигатран)	Геморрагические осложнения	При почечной или печеночной недостаточности, пожилом возрасте (после 75 лет), детском возрасте, низкой массе тела (ниже 50 кг) или очень большом весе, беременности, при подозрении в передозировке и при назначении антидотов	?
НОАК-ингибиторы FXa (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан)	Геморрагические осложнения		?

ПВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, АТIII – антитромбин III, АФС – антифосфолипидный синдром; LC-MS/MS – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия; dRVVT – разбавленное время яда гадюки Рассела.

мый образец фосфолипидного реагента и активатора внутреннего пути свертывания. В присутствии терапевтических доз гепарина это время удлинится в 1,5–2,5 раза. Эта вариабельность результатов определения АЧТВ обусловлена индивидуальными свойствами применяемых реагентов [32]. Международные общества по тромбозу и гемостазу (ISTH/ICSH и др.) рекомендуют тест АЧТВ в качестве надежного метода контроля антикоагулянтной терапии гепарином, т. к. для этого теста характерна почти линейная зависимость результатов от концентрации гепарина [33].

Более специфичным методом является измерение антикоагулянтного действия гепарина на уровне одного фермента. В настоящее время широко применяется коагулологический метод определения антиХа-активности гепарина (см. ниже). Принцип метода заключается в клоттинговом измерении количества нейтрализованного фактора Ха, которое прямо пропорционально концентрации гепарина при избыточном содержании в пробе АТIII. Метод характеризуется высокой чувствительностью к гепарину (до 0,01 МЕ/мл), специфичностью и воспроизводимостью (коэффициент вариации при различных активностях гепарина составляет только 3%) [32].

Реагенты НПО «Ренам» для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс.

НМГ. Использование хромогенного метода определения антиХа-активности в плазме пациентов является практически единственным способом измерения активности НМГ. Анализ с помощью АЧТВ малоинформативен, т. к. удлинение АЧТВ для НМГ минимально. Подкомитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу по контролю за антикоагулянтами для оценки действия НМГ рекомендовано определение антиХа-активности [34].

Метод измерения антиХа- и антиIIa-активности гепарина с помощью хромогенных субстратов, специфичных для фактора Ха или тромбина (IIa) (хромогенный или амидолитический метод), основан на способности комплекса АТIII-гепарин нейтрализовать факторы Ха или IIa. Активность гепарина определяют в плазме, добавляя к ней избыток АТIII, фактора Ха или тромбина. Условия проведения хромогенного теста подбирают таким образом, чтобы скорость инактивации фактора Ха или тромбина была связана линейной зависимостью с активностью гепарина в анализируемой пробе. Хромогенный метод, основанный на этом принципе, применяется для определения НФГ в плазме пациента и является наиболее общепринятым для тестирования НМГ, фондапарина и других прямых ингибиторов фактора Ха. Характеризуется высокой чувствительностью (до 0,01 МЕ/мл), имеет высокую специфичность и воспроизводимость [32].

Реагенты НПО «Ренам» для определения антиХа-активности низкомолекулярного гепарина в плазме крови – Реахром-гепарин, Реаклот-гепарин.

Фондапаринукс. Это первый синтетический антитромботический препарат, селективно ингибирующий активированный фактор свертывания Ха. Используется для терапии у пациентов с ГИТ, поскольку не влияет на тром-

боциты, в отличие от НФГ и НМГ [35]. Этот антикоагулянт тестируют с помощью хромогенного метода измерения антиХа-активности (см. выше).

Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации фондапаринукса – Реахром-гепарин. Метод основан на определении антиХа-активности.

НОАК. Вышедшие на рынок и зарекомендовавшие себя в последние годы НОАК не требуют, в отличие от варфарина или гепарина, постоянного лабораторного мониторинга.

По данным международного консенсуса по стандартизации в гематологии (ICSH) по лабораторной диагностике действия НОАК, жидкостная хроматография – масс-спектрометрия является золотым стандартом для измерения концентрации НОАК. Разбавленное время яда гадюки Рассела, экариновое время свертывания, антиIIa-активность (хромогенный метод) являются пригодными методами для количественного определения дабигатрана. Метод антиХа-активности является пригодным методом для количественного определения прямых ингибиторов фактора X [36–38].

Ингибиторы фактора IIa (дабигатран). Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации прямых ингибиторов тромбина клоттинговым методом – РеаКлот-Тромбин Ингибитор-тест. Метод определения количества прямых ингибиторов тромбина основан на определении разбавленного тромбинового времени. В состав набора входят также плазмы-калибраторы с содержанием разных концентраций дабигатрана.

■ Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации прямых ингибиторов фактора Ха хромогенным методом – РеаХром-Ха Ингибитор-тест. Метод основан на определении концентрации прямого ингибитора фактора Ха ривароксабана в цитратной плазме крови хромогенным методом. В состав набора входят также плазмы-калибраторы с содержанием разных концентраций ривароксабана.

Как это ни парадоксально, у ряда пациентов, получающих терапию гепаринами или антагонистами витамина К (варфарином, аценокумаролом и др.), могут развиваться тромбозы. Нечастым осложнением гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). ГИТ подразделяется на два типа – I и II. I тип ГИТ обусловлен тем, что у части пациентов гепарин вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов. II тип ГИТ носит гетероиммунный характер, обусловленный образованием у пациентов антител к комплексу гепарина с тромбоцитами, и в частности к комплексу гепарина с пластиночным фактором 4. Критериями диагностики ГИТ являются: снижение числа тромбоцитов в крови на 50% через 5–14 дней после начала гепаринотерапии; развитие общих аллергических реакций; на фоне гепаринотерапии появление трофических повреждений кожи и прогрессирование тромботических проявлений. Лабораторным подтверждением ГИТ является обнаружение в крови повышенной концентрации антител к комплексу гепарин-фактор

4 тромбоцитов (иммуноферментный анализ, серотониновый тест и др.) [39].

Усиление тромботических проявлений, а также появление некротических повреждений кожных покровов на фоне лечения варфарином и другими препаратами этой группы получило название «варфариновые тромбозы-некрозы». Они появляются на коже верхних конечностей, плеч, реже – нижних конечностей. В основе этих осложнений лежит гетерозиготное генетически обусловленное снижение активности PC или PS (витамин К-зависимых факторов). Механизм усугубления развития тромбоза варфарином обусловлен снижением активности PC и PS, что влечет за собой резкое повышение активности факторов V и VIII, а также резкое снижение фибринолитической активности крови, что усиливает тромбоз микрососудов и вызывает некротические повреждения кожи [40].

Реагенты НПО «Ренам» для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные методы являются очень важной частью обследования пациентов, часто ставящими последнюю точку в определении диагноза, а в некоторых случаях даже определяющими этот диагноз, но ни в коей мере не единственными методами диагностики. Первоочередными методами диагностики пациентов являются классические методы: сбор жалоб, тщательный анамнез (в т. ч. и семейный), осмотр пациента, а потом уже инструментальные и лабораторные методы обследования. Таким образом, наш обзор причин развития тромботических заболеваний и состояний, а также лабораторных методов их диагностики позволяет дифференцировать данные состояния на лабораторном этапе обследования и подобрать правильную специфическую терапию, в первую очередь анти-тромботическую.



Поступила / Received 04.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020

Принята в печать / Accepted 03.12.2020

Список литературы

- Gremmel T., Ay C., Seidinger D., Pabinger I., Panzer S., Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and highsensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg.* 2011;54(6S):48–55. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.097.
- Папаян Л.П., Князева Е.С. *D-димер в клинической практике*. М.: Инсайт полиграфик; 2002. Режим доступа: https://bondaroksana.ucoz.ru/publ/klinicheskaja_laboratornaja_diagnostika/biokhimija/d_dimer_v_klinicheskoi_praktike/3-1-0-21.
- Wakai A., Cleeson A., Writer D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003;20(4):319–325. doi: 10.1136/emj.20.4.319.
- Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W.S., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Маркова М.Л. D-димер – диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний. В: *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. Киров, 7–8 октября 2014 г.* Киров: Аверс Плюс; 2014. С. 15–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/d-dimer-diagnosticheskij-i-prognosticheskij-marker-tromboticheskikh-zabolevanij>.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301–1336. doi: 10.1053/eurh.2000.2250.
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3080. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Европейское общество кардиологов. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(8):67–110. doi: 10.15829/1560-4071-2015-8-67-110.
- Olson J.D., Adcock D.M., Bush T.A., Moerloose P., Gardner C., Ginyard V.R. et al. Quantitative D-Dimer for exclusion of venous thromboembolic disease. Approved Guideline. *H59-A.* 2011;31(6):1–31. Available at: https://cls.org/media/1387/h59a_sample.pdf.
- Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295(2):199–207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
- Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
- Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1997;3(2):71–81. doi: 10.1177/107602969700300201.
- Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chem.* 2011;57(9):1256–1262. doi: 10.1373/clinchem.2011.166249.
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2002;(7):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.А. *Острая массивная кровопотеря*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
- Калинина И.И., Гржимоловский А.В., Шавлохов В.С., Караголян С.Р., Рыжко В.В., Щербак О.В. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. *Гематология и трансфузиология.* 2008;53(1):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10335722>.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *PMJ.* 2013;(17):896–901. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007;(3):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058818&>.
- Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременная О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(3):116–122. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
- Toh S.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):604–606. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x.
- Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology.* 2011;81(2):119–125. doi: 10.1159/000331705.
- Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., Goldhaber S.Z., Marder V.J., George J.N. (eds). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p.
- Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haem.* 2005;3(8):1554–1560. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.
- Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;4:15–38. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
- Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde Y. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64–67. doi: 10.1038/369064a0.
- Берковский А.Л., Калашникова Л.А., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Качалова Н.Д., Васильев Е.Б. и др. *Диагностика волчаночного антикоагулянта*. М.; 2017. Режим доступа: http://new.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/%D0%92%D0%90-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0_%D0%98%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf.
- Макашария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. *Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии*. М.; 2007. 456 с.

28. Bertina R.M. Ptotein C activity and antigen. In: Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F. (eds.). *Laboratory Techniques in Thrombosis – a Manual*. Kluwer Academic Publishers; 1999, pp. 129–139. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9780792353171>.
29. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: <http://antitromb.ru/wp-content/uploads/2019/02/%D0%A8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8B-%D0%B8-%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B-%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9-%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf>.
30. Панченко Е.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А., Кропачева Е.С., Аверков О.В., Барбараш О.Л. и др. Антиромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6). Режим доступа: https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnyerekomendacii_po_antitromboticheskoj_terapii_u_bolnyh_so_stabilnymi_pryavleniyami_aterotromboza.
31. Вавилова Т.В. Лабораторные исследования в мониторинге антиромботической терапии. *Новости хирургии*. 2010;18(3):150–161. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-issledovaniya-v-monitoringe-antitromboticheskoj-terapii>.
32. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Методы измерения активности гепарина. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2015. 64 с. Режим доступа: <http://www.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/Metody-opredeleniya-aktivnosti-geparina-2015.pdf>.
33. Van der Velde E.A., Poller L. The APTT Monitoring of Heparin – The ISTH/ICSH. Collaborative Study. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740500>.
34. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):163–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11848446>.
35. Blackmer A.B., Oertel M.D., Valgus J.M. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1636–1646. doi: 10.1345/aph.1M136.
36. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lancé M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:457–467. doi: 10.2147/VHRM.S126265.
37. Gosselin R., Adcock D.M., Bates S.M., Douxfils J., Favalaro E.J., Gouin-Thibault I. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anti-coagulants. *Tromb Haemost*. 2018;118(3):437–450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
38. Baglin T., Hillarp A., Troidi A., Buller H., Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Hemost*. 2013. doi: 10.1111/jth.12149.
39. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2013;(17):896. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika.
40. Hirsh J., Dalen J., Anderson D.R., Poller L., Bussey H., Ansell J., Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(15):8–21. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.8s.

References

1. Gremmel T., Ay C., Seidinger D., Pabinger I., Panzer S., Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg*. 2011;54(6S):48–55. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.097.
2. Papayan L.P., Knyazeva E.S. *D-dimer in clinical practice*. Moscow: Insayt Poligrafik; 2002. (In Russ.) Available at: https://bondaroksana.ucoz.ru/publ/klinicheskaja_laboratornaja_diagnostika/biohimija/d_dimer_v_klinicheskoy_praktike/3-1-0-21.
3. Wakai A., Cleeson A., Writer D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003;20(4):319–325. doi: 10.1136/emj.20.4.319.
4. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W.S., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.
5. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Berkovskiy A. L., Markova M. L. D-dimer – a diagnostic and prognostic marker of thrombotic diseases. In: *Bleeding diathesis, thrombosis, thrombophilia: collection of scientific papers of scientific and practical conference with international participation. Kirov, October 7–8, 2014*. Kirov: Avers Plyus; 2014, pp. 15–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/d-dimer-diagnosticheskiy-i-prognosticheskiy-marker-tromboticheskikh-zabolevaniy>.
6. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301–1336. doi: 10.1053/ehj.2000.2250.
7. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–3080. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
8. European Society of Cardiology. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;(8):67–110. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2015-8-67-110.
9. Olson J.D., Adcock D.M., Bush T.A., Moerlouse P., Gardner C., Ginyard V.R. et al. Quantitative D-Dimer for exclusion venous thromboembolic disease. Approved Guideline. *H59-A*. 2011;31(6):1–31. Available at: https://ccli.org/media/1387/h59a_sample.pdf.
10. Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson L., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199–207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
11. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
12. Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1997;3(2):71–81. doi: 10.1177/107602969700300201.
13. Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chem*. 2011;57(9):1256–1262. doi: 10.1373/clinchem.2011.166249.
14. Vorob'ev A.I., Gorodetskiy V.M., Vasil'ev S.A. Hypercoagulability syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive*. 2002;(7):73–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
15. Vorob'ev A.I., Gorodetskiy V.M., Shulutko E.M. *Acute massive blood loss*. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. (In Russ.)
16. Kalinina I.I., Grzhimolovskii A.V., Shavlokhov V.S., Karagyulyan S.R., Ryzhko V.V., Shcherbakova O.V. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2008;53(1):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10335722>.
17. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorelskaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *RMZh = RMI*. 2013;(17):896–901. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika.
18. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L. Role of heredity in thrombosis development. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2007;(3):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058818&>.
19. Vorob'ev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.C., Shklovskiy-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):116–122. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
20. Toh C.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):604–606. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x.
21. Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology*. 2011;81(2):119–125. doi: 10.1159/000331705.
22. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., Goldhaber S.Z., Marder V.J., George J.N. (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p.
23. Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haem*. 2005;3(8):1554–1560. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.
24. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15–38. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
25. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde Y. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. doi: 10.1038/369064a0.

26. Berkovskiy A.L., Kalashnikova L.A., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Kachalova N.D., Vasil'ev E.B. et al. *Diagnostics of lupus anticoagulant*. Moscow; 2017. (In Russ.) Available at: http://new.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/%D0%92%D0%90-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0_%D0%98%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf.
27. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baymuradova S.M., Dolgushina N.V., Yudaeva L.S., Khizroeva D.Kh., Akinshina S.V. *Antiphospholipid syndrome - immune thrombophilia in obstetrics and gynaecology*. Moscow; 2007. 456 p. (In Russ.).
28. Bertina R.M. Ptolein C activity and antigen. In: Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F. (eds.). *Laboratory Techniques in Thrombosis - a Manual*. Kluwer Academic Publishers; 1999, pp. 129–139. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9780792353171>.
29. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. *Efficacy and safety of antithrombotic therapy. Scales and algorithms. Clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: <http://antitromb.ru/wp-content/uploads/2019/02/%D0%A8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8B-%D0%B8-%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B-%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9-%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf>.
30. Panchenko E.P., Yavelov I.S., Gratsianskiy N.A., Kropacheva E.S., Averkov O.V., Barbarash O.L. et al. Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the National Society of Atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6). (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_antitromboticheskoj_terapii_u_bolnyh_so_stabilnymi_proyavleniyami_aterotromboza.
31. Vavilova T.V. Laboratory tests in the monitoring of antithrombotic therapy. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2010;18(3):150–161. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-issledovaniya-v-monitoringe-antitromboticheskoy-terapii>.
32. Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Melkumyan A.L., Kozlov A.A., Neshkova E.A., Yarovaya G.A. *Methods for measuring heparin activity*. Moscow: SBEI of APT RMACE; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <http://www.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/Metody-opredeleniya-aktivnosti-geparina-2015.pdf>.
33. Van der Velde E.A., Poller L. The APTT Monitoring of Heparin – The ISTH/ICSH Collaborative Study. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740500>.
34. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):163–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11848446>.
35. Blackmer A.B., Oertel M.D., Valgus J.M. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1636–1646. doi: 10.1345/aph.1M136.
36. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lancé M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:457–467. doi: 10.2147/VHRM.S126265.
37. Gosselin R., Adcock D.M., Bates S.M., Douxfils J., Favaloro E.J., Gouin-Thibault I. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Tromb Haemost*. 2018;118(3):437–450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
38. Baglin T., Hillarp A., Troidi A., Buller H., Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Hemost*. 2013. doi: 10.1111/jth.12149.
39. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorel'skaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie. = RMJ. Medical Review*. 2013;(17):896. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_dagnostika_lechenie_profilaktika.
40. Hirsh J., Dalen J., Anderson D.R., Poller L., Bussey H., Ansell J., Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(15):8–21. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.8s.

Информация об авторах:

Мелкумян Анна Леоновна, к.м.н., менеджер отдела маркетинга научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5; e-mail: anna@renam.ru

Берковский Арон Леонидович, к.б.н., директор научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог Консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Сергеева Елена Владимировна, руководитель отдела производства научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

Information about the authors:

Anna L. Melkumyan, Cand. of Sci. (Med.), Manager of the Marketing Department of the "Renam" Science and Production Department, Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia; e-mail: anna@renam.ru

Aron L. Berkovskiy, Cand. of Sci. (Bio.), Director of Scientific and Production Department, "Renam", Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia

Sergey A. Vasiliev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Consultative Haematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy, National Hematology Research Centre; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 126167, Russia

Elena V. Sergeeva, Head of the Production Department of the "Renam" Research and Production Department, Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia