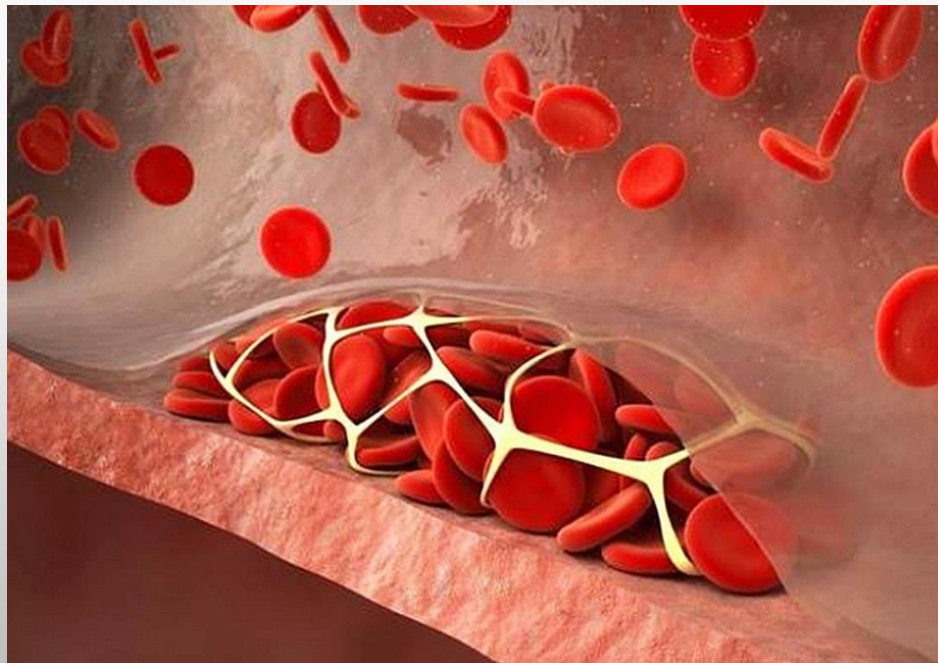


## ***Тесты оценки плазменного гемостаза в диагностике ДВС-синдрома.***

### ***Особенности определения Д-димера у пожилых пациентов***



***к.б.н. Соловьева И.В.  
ООО ЛабМедТех***

# Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)

- ДВС- синдром - вторичная коагулопатия, сопутствующая критическому состоянию и характеризующаяся **нерегулируемой системной активацией коагуляции по всему сосудистому руслу**,
- Приводит к образованию фибриновых сгустков в мелких кровеносных сосудах и
- Развитию органной дисфункции с последующим потреблением тромбоцитов и факторов свертывания, что приводит к кровотечению.



## Развитие ДВС-синдрома

## ***Состояния ассоциированные с ДВС - синдромом***

- Сепсис и тяжелые инфекции
- Травмы
- Деструкция органов, например панкреатит
- Злокачественные опухоли
- Солидные опухоли
- Лейкемия
- Акушерство
- Эмболия амниотической жидкости
- Отслойка плаценты
- Преэклампсия
- Инфаркт миокарда
- Ревматические болезни (ревматоидный артрит, СКВ)
- Операции на сосудах
- Сосудистая аневризма
- Ожоги
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Укусы змей
- Наркотическое отравление
- Трансфузия при АВО несовместимости

## **Диагностика ДВС синдрома**

- ДВС синдром – это клинико-лабораторный диагноз
- Устанавливается на основании:
- Соответствующих клинических признаков, подкрепленных результатами лабораторных тестов
- **Невозможно подтвердить или исключить диагноз ДВС по одному лабораторному тесту**
- Лабораторные маркеры должны отражать изменения в состоянии гемостаза
- ДВС – синдром - динамичное состояние, поэтому все тесты измеряются **в динамике не реже 1-2 раз в сутки, а при быстро развивающихся событиях по мере клинической необходимости**

## **Лабораторные тесты для диагностики ДВС -синдрома**

Параметр	Острый ДВС	Хронический ДВС
<b>Основные тесты</b>		
Подсчет тромбоцитов	Снижены	Вариабельные
ПВ	Продленное	Нормальное
АЧТВ	Продленное	Нормальное
Тромбиновое время	Продленное	Нормальное
Фибриноген	Снижен	Нормальный/ повышенный
ПДФ	Повышены	Повышены
<b>Д-димер</b>	<b>Повышен</b>	<b>Повышен</b>
<b>Дополнительные тесты</b>		
Антитромбин III	Снижен	Снижен
Протеин С	Снижен	Снижен

## ***Клиническое значение лабораторных параметров при ДВС-синдроме***

### **Основные тесты**

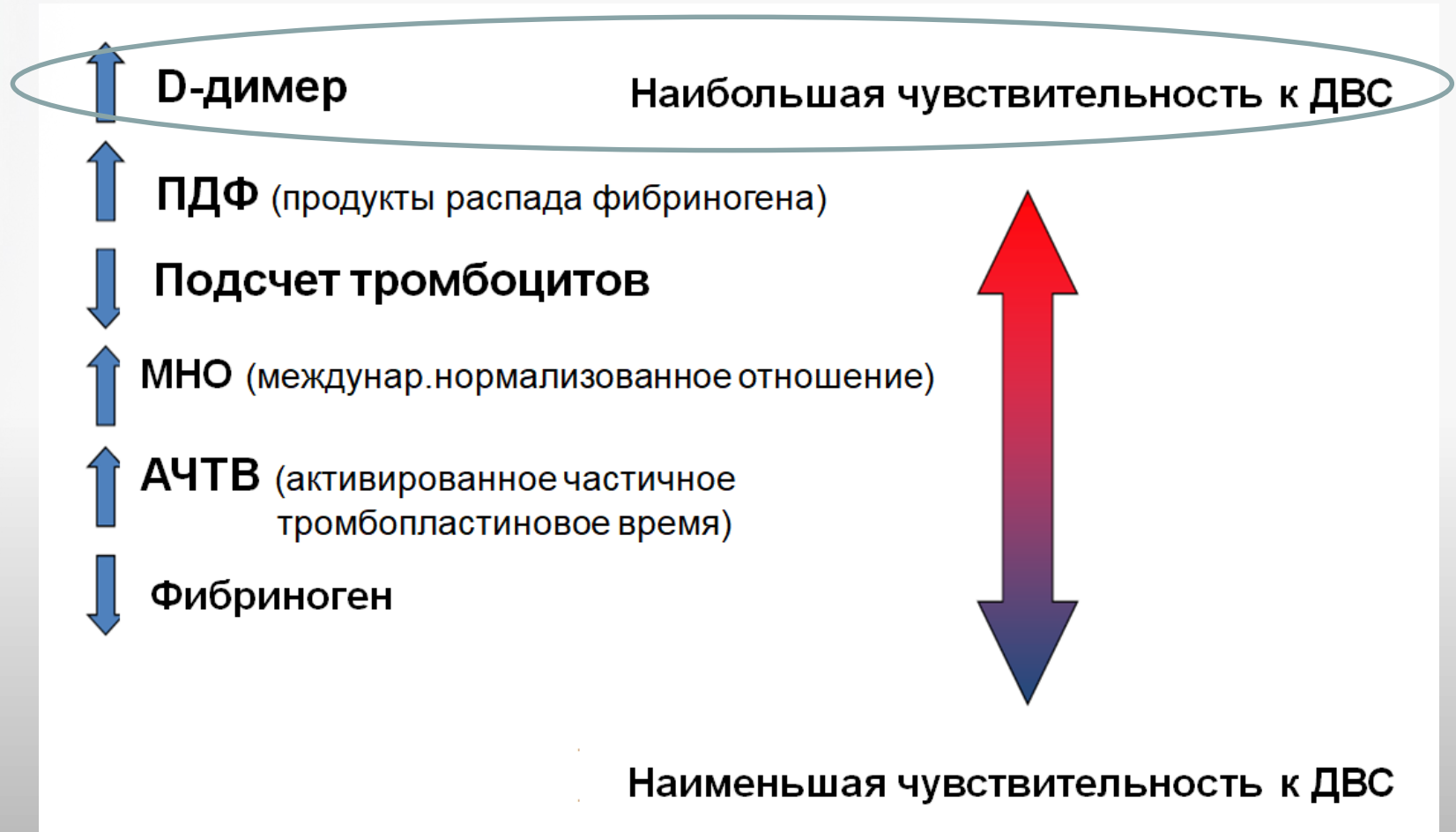
- **Подсчет тромбоцитов:** постоянное снижение уровня тромбоцитов (даже в пределах нормы) свидетельствует об активной генерации тромбина - главного фермента коагуляции
- **ПДФ и Д-димер:** маркеры фибринолитической активности
- **ПВ и АЧТВ:** удлинение свидетельствует о потреблении факторов свертывания.
- **Фибриноген:** белок острой фазы, несмотря на потребление может оставаться в норме долгое время. Абсолютное снижение уровня обнаруживается только ***в случаях очень тяжелого ДВС-синдрома***  
***Важно выявление динамики снижения***
- ***Указанные тесты предоставляют важные доказательства степени активации факторов свертывания и их потребления***

## Клиническое значение лабораторных параметров при ДВС-синдроме

### Дополнительные тесты

- **Антитромбин III (АТ III)** - основной естественный антикоагулянт; ингибирует тромбин и ряд активированных факторов свертывания (Xa, XIIa, IXa). Снижение уровня АТIII - фактор тромбогенного риска. *Ранний лабораторный признак ДВС-синдрома*
- **Протеин С (ПС)** - ингибитор свертывания крови. Активированный ПС разрушает и инактивирует факторы Va и VIIIa. Кофактор этой реакции- протеин S (PS). ПС и PS составляют *систему протеина С*
- Значительное снижение уровней этих антикоагулянтов коррелирует с тяжестью ДВС-синдрома и неблагоприятным исходом.

# Чувствительность тестов к ДВС-синдрому





# Стандартизованный подход к диагностике ДВС синдрома

**Синдром ДВС, очевидный** Taylor, FB, et al. Thromb Haemost 2001; 86: 1327

1. Оценка риска: Имеется клиническая причина, вероятность развития ДВС велика
2. Если Да, то переходим к **Шкале расчётов ISTH**

Лабораторное исследование	Результат исследования = баллы	Референсное значение для лаборатории (пример Cauchie Ph. Et al, 2006)
Количество тромбоцитов	> 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2	150-400 x 10 <sup>9</sup> /л
Маркеры образования фибрина (ПДФ, Д-димер)	Не увеличены = 0 Умеренно увеличены = 2 Значительно увеличены = 3	ПДФ < 10 мкг/мл ПДФ ≥ 20 мкг/мл ПДФ ≥ 40 мкг/мл Д-димер: умеренное увеличение- ≤10 раз от нормы Значительное- >10 раз от нормы*
Удлинение протромбинового времени	< 3 сек = 0 > 3 сек = 1 > 6 сек = 2	ПТест < 68% ПТест < 51%
Фибриноген	> 1,0 = 0 < 1,0 = 1	1,5-4,0 г/л

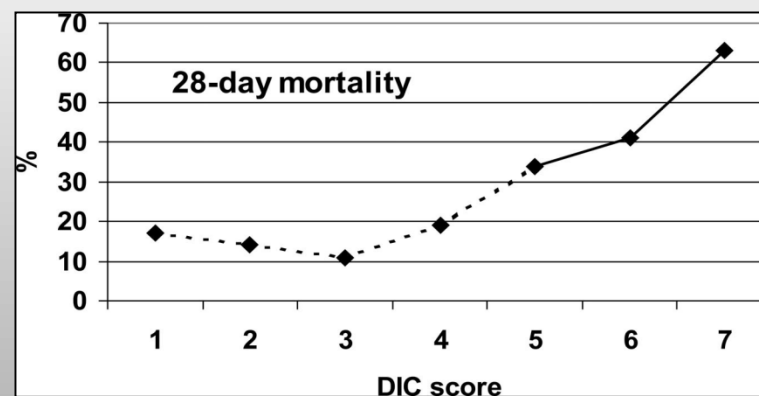
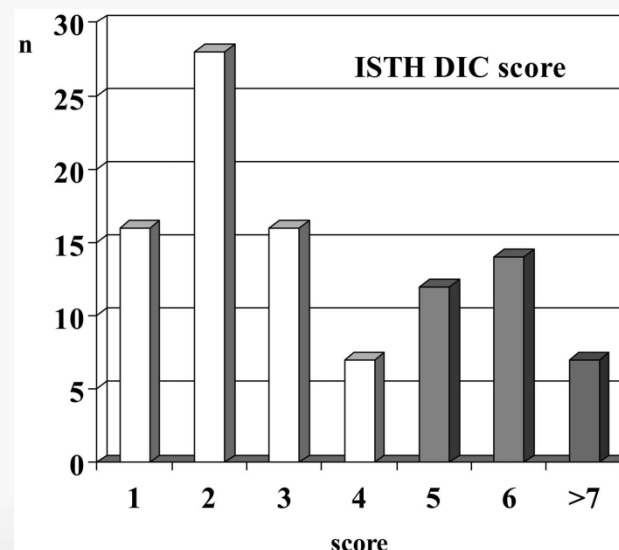
**Клиническое решение:** ≥ 5 очевидный ДВС, <5 не очевидный ДВС: повторить через 1-2 дня

Вавилова Т.В. Коагулограмма: как сделать необходимое и не сделать лишнее. Презентация, Вологда 26 ноября 2015 г.

\* Di Nisio M. et al Management of disseminated intravascular coagulation: A survey of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb. Res. 2015, 136(2), 239-42.

# Приемлемая точность шкалы ISTH для диагностики ДВС-синдрома подтверждена в проспективном валидационном исследовании

- Проанализировано 660 образцов у 217 поступивших пациентов.
- Распространенность ДВС синдрома составляла 34%.
- Показана строгая корреляция между повышением баллов по шкале ISTH и 28-дневной смертностью (повышение на 1 балл повышает риск летальности на 1,25).
- Чувствительность шкалы ISTH - 91%, специфичность - 97%
- Шкала ISTH повышает прогностическую ценность шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

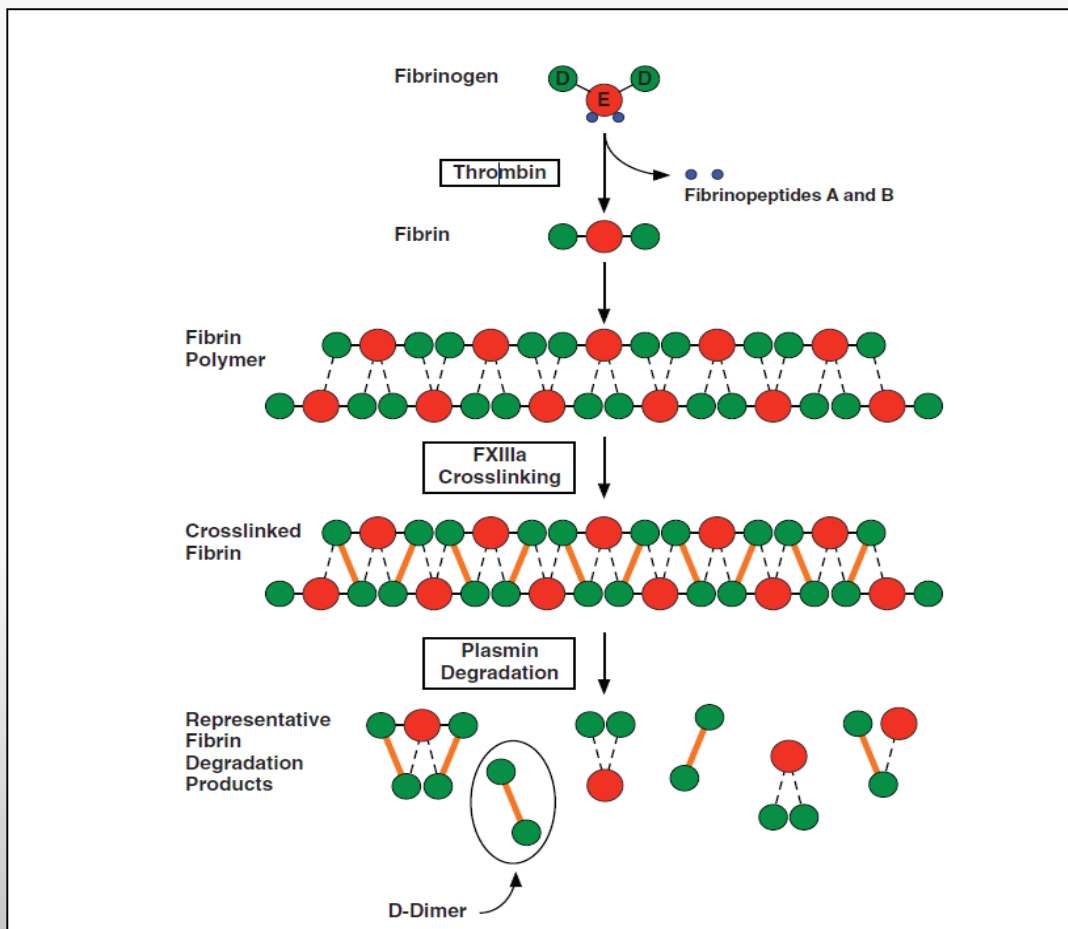


Параметр	Критерии явного ДВС по ISTH	Критерии ДВС по JMWLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	0 баллов	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	0 баллов	Кровотечение - 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 - 1 балл
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	От 50 до 100 - 1 балл Менее 50 - 2 балла	От 80 до 120 - 1 балл От 50 до 80 - 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% - 1 балл От 50 до 80 - и снижение - 3 балла
ПДФ, мкг/мл	Умеренное повышение - 2 балла Выраженное повышение- 3 балла	От 10 до 20 -1 балл От 20 до 40 - 2 балла Более 40 - 3 балла	От 10 до 25 - 1 балл Более 25 - 3 балла
Фибриноген г/л	Менее 1,0 - 1 балл	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 - 2 балла	Нет
Протромбиновое время	От 3 до 6 с - 1 балл Более 6 с - 2 балла	1,25-1,67 - 1 балла Более 1,67 - 2 балла	Более 1,2 - 1 балл
Диагноз	Боле 5 баллов	Более 7 баллов	Более 4 баллов

JMW= Japanese Ministry of Health and Welfare; JAAM= Japanese Association for Acute Medicine.  
 Валидированы в проспективных исследованиях, **не включают Д-димер**

## ***Критерии синдрома ДВС в шкалах***

# **Д – димер - специфический продукт деградации фибрина, образующийся при его распаде под действием плазмина**



**Повышение Д-димера в плазме наблюдается примерно через 2 ч после начала тромбоза**

**Д-димер удаляется через почки и ретикуло-эндотелиальную систему**

**Время его полу-жизни в плазме составляет около 8 часов**

- **Д - димер - маркер активации коагуляции и фибринолиза**
- **Не указывает на локализацию тромба**
- **Только продукты деградации поперечно-сшитого фибрина содержат Д-димеры**

# Причины повышения Д-димера в отсутствии ВТЭО



**Д-димер - чувствительный, но не специфичный маркер ВТЭО!**

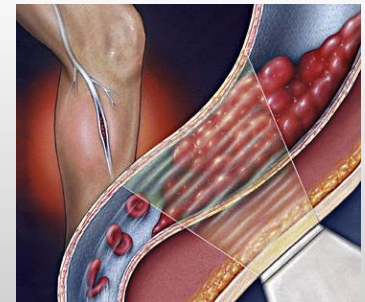
# Диагностическое значение определения Д-димера

Д- димер имеет:

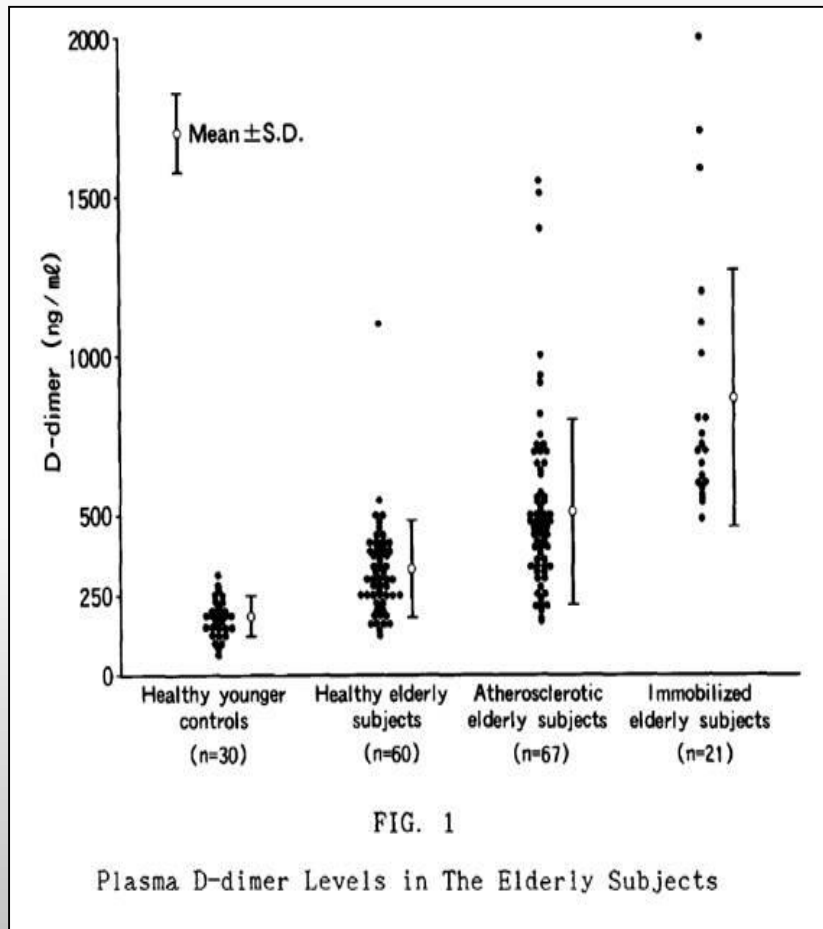
- **Высокое отрицательное предиктивное значение** (>98%), т.е. способность исключать ВТЭО, если его концентрация в плазме меньше определенной пороговой величины (cut-off) и
- **Низкое положительное предиктивное значение** ( $\leq 15\%$ ) для диагностики ВТЭО, поскольку уровень Д-димера повышается по многим другим причинам
- **Пациенты с повышенным уровнем Д-димера нуждаются в инструментальном обследовании для подтверждения или исключения диагноза ТГВ или ТЭЛА.**

Определение Д- димера используют для:

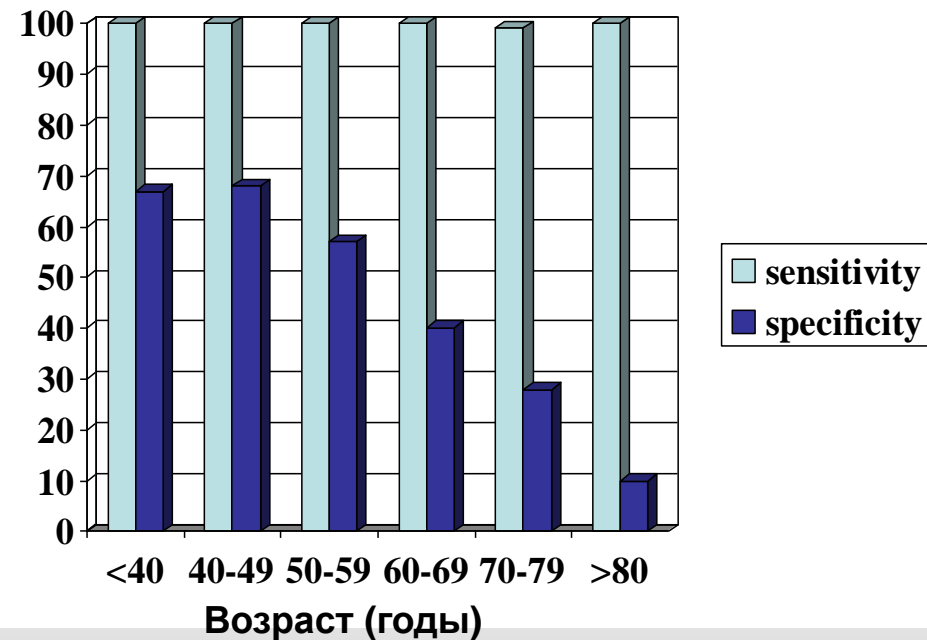
1. Исключения ТГВ и ТЭЛА (кроме беременных)
2. Диагностики и мониторинга ДВС-синдрома
3. Оценки риска рекуррентных тромбозов
4. Определения длительности антикоагулянтной терапии
5. Прогнозирования тромбозов у госпитализированных пациентов



# Измерение Д-димера у пожилых пациентов



Уровни Д-димера у пожилых пациентов



Adapted from Righini et al, 2000

- **Снижение специфичности теста на Д-димер**
- **Рост ложно-положительных диагнозов ВТЭО у пациентов > 50 лет**
- **Снижение диагностической ценности Д-димера для пожилых пациентов**

# Возрастной порог Д-димера (Age-adjusted cut-off)

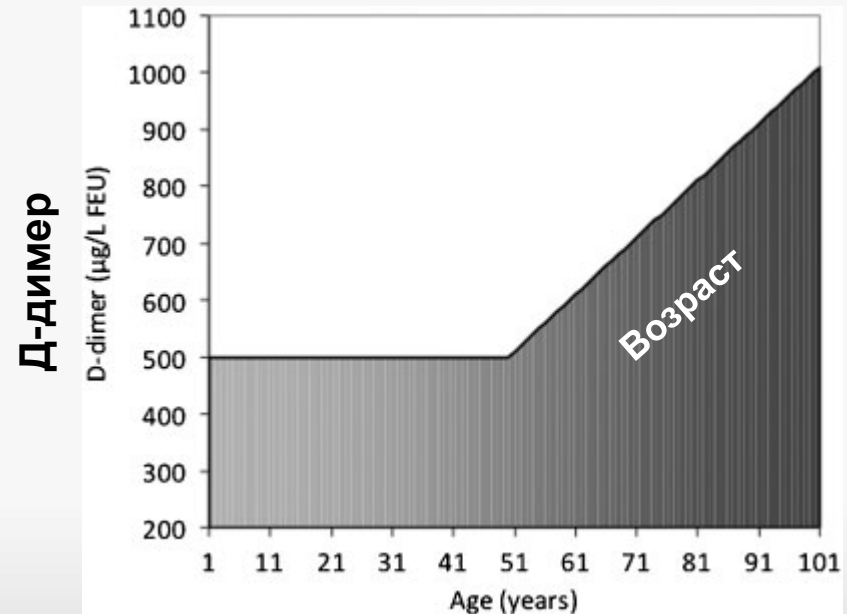
- Для исключения ВТЭО у пациентов > 50 лет предложено определять пороговое значение Д-димера как:
- [Возраст (годы) x 10 (мкг ФЭЕ/л) или нг ФЭЕ/мл)] или
- [Возраст (годы) x 0,01 (мкг ФЭЕ/мл)]

*Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of 3 large cohorts. BMJ. 2010;340:c1475*

## ИЛИ

- [Возраст (годы) × 5 нг/мл (ДДЕ)]

*Cini M, Legnani C et al. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three Differential approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed/ in D-dimer units. Int J Lab Hematol. 2014 Oct;36(5):541-7*



Возрастной порог Д-димера

*Lippi G, Favaloro E.J, Cervellin G. A Review of the Value of D-dimer Testing for Prediction of Recurrent Venous Thromboembolism with Increasing Age. Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 2014, Vol. 40 No. 6, p.634-639.*



# Возрастной порог повышает специфичность теста на Д-димер без снижения его чувствительности



Систематический обзор и мета-анализ:

5 ретроспективных исследований, 13 когорт (N=12 497, 6 969 пациентов >50 лет с низкой клинической вероятностью ВТЭО по шкале Уэллса или Женевской шкале)

Возраст (годы)	Число пациентов	Чувствительность, % (95% ДИ)		Специфичность, % (95%, ДИ)	
		Стандартный порог (500 мкг/л)	Возрастной порог	Стандартный порог (500 мкг/л)	Возрастной порог
≤50	5528	97,6 (95-98,9)	Н/П	66,8 (61,3-72)	Н/П
51-60	2043	100 (Н/П)	99,4 (97,3-99,9)	57,6 (51,4-63,6)	<b>62,3* (56,2-68)</b>
61-70	1815	99 (96,6-99,7)	97,3 (93,8-98,8)	39,4 (33,5-45,6)	<b>49,5* (43,2-55,8)</b>
71-80	1842	98,7 (96,5-99,5)	97,3 (94,3-98,8)	24,5 (20-29,7)	<b>44,2* (38-50,5)</b>
>80	1249	99,6 (96,9-99,9)	97 (92,9-98,8)	14,7 (11,3-18,6)	<b>35,2* (29,4-41,5)</b>

Специфичность теста на Д- димер увеличивается для пациентов:

- 61-70 лет - в **1,25 раза** (с 39,4% до 49,5%), чувствительность – 97,3%
- 71-80 лет – в **1,8 раза** (с 24,5% до 44,2%), чувствительность – 97,3%
- > 80 лет - в **2,4 раза** (с 14,7% до 35,2 %), чувствительность – 97%

# Использование возрастного порога Д-димера безопасно и эффективно исключает подозреваемую ТЭЛА у пациентов старше 50 лет

3500 пациентов с подозрением на ТЭЛА, 934 пациента > 50 лет с низким риском ТЭЛА ( $\leq 10$  по Женевской шкале), поступающих в ОНТ, КТПА для всех пациентов, 90 дней наблюдений

TABLE 3 ] Age-Adjusted D-dimer Threshold Applied to Those Patients With an RGS  $\leq 10$  Divided Into Subgroups by Age

Threshold	Age, y			
	>50 (n = 923)	51-65 (n = 480)	66-74 (n = 186)	$\geq 75$ (n = 259)
<b>D-dimer threshold &lt; 500 ng/mL</b>				
Negative D-dimer test, No. (%)	104 (11.3)	71 (14.8)	20 (10.8)	13 (5.1)
Negative likelihood ratio	0.0 <sup>a</sup>	0.0	0.0	0.0
90-d false-negative rate, % (95% CI)	0 (0-2.8)	...	...	...
No. of events	0	...	...	...
<b>Age-adjusted D-dimer threshold</b>				
Negative D-dimer test, No. (%)	273 (29.6)	130 (27.1)	66 (35.5)	77 (30)
Negative likelihood ratio, (95% CI)	0.07 (0.02-0.29)	0.0 <sup>a</sup>	0.0	0.25 (0.06-0.95)
90-d false-negative rate, % (95% CI)	1.5 (0.4-3.7)	0.8 (0.02-4.2)	0 (0.0-5.4)	3.9 (0.8-11.0)
No. of events	4	1	0	3
Percentage of fewer CTPAs indicated using age-adjusted vs conventional D-dimer threshold, % (95% CI)	18.3 (15.9-21.0)	12.4 (9.5-15.6)	24.7 (18.7-31.6)	24.9 (19.7-30.7)

- При использовании возрастного порога число пациентов с отрицательным Д-димером увеличивается в 2,6 раза – с 11,6% до 29,6%
- Число КТПА может быть снижено: для всей исследованной группы на 18,3% ,  
• для пациентов  $\geq 75$  лет – на 25%
- В течение 90 дней наблюдения зафиксировано всего 4 случая ТЭЛА (частота ложно-отрицательных случаев -1,5%), 3 из них в группе пациентов  $\geq 75$  лет (частота ложно-отрицательных случаев -2,7%).

# Автоматические коагулометры с оптико-механическим принципом определения



**Thrombolyzer Compact X**

Производительный



**Thrombolyzer XR**

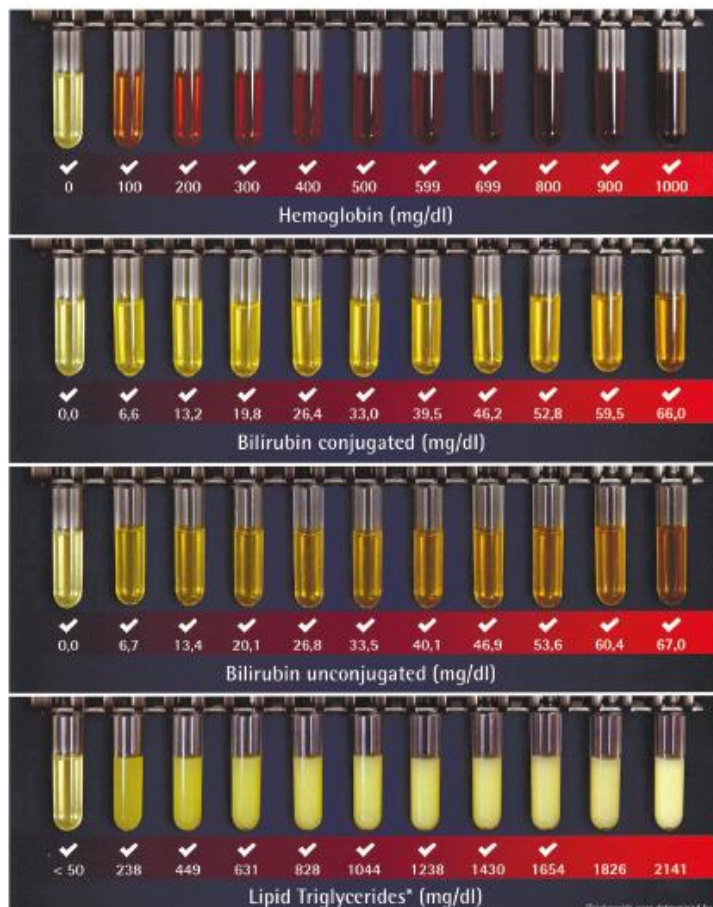
Производительный и  
максимально удобный



**Thrombolyzer XRM**

Супер производительный и  
максимально удобный

# Преимущество оптико-механического метода



- Оптико-механический метод дает возможность выполнения клоттинговых и хромогенных тестов в мутных образцах:
- Гемолизных
- Иктеричных
- Липемичных

## *Реагенты Helena валидированы для анализаторов серии Thrombolyzer*

- ПВ (+МНО)
- АЧТВ
- ТВ
- Фибриноген
- Фактор II
- Фактор V
- Фактор VII
- Фактор X
- Фактор VIII
- Фактор IX
- Фактор XI
- Фактор XII
- Д-Димер
- Хромогенный Антитромбин (Ха)
- Волчаночный антикоагулянт
- Протеин С
- Протеин S

***Благодарю за внимание!***

