**Протромбиновое время (ПТВ) и его производные протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО)**  Лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свёртывания крови. Внешняя система гемокоагуляции резервная, мобилизируется организмом при чрезвычайных обстоятельствах, свертывание происходит очень быстро – за 15-20 сек. Из поврежденных тканей выделяется так называемый тканевой фактор (ТФ), гликопротеин, который является компонентом мембран. Тканевой фактор образует комплекс с циркулирующим в крови ф.VII, этот комплекс активирует ф.Х, который вместе с активированным ф.V, фосфолипидами, в присутствии ионов кальция превращает неактивный протромбин плазмы крови в активный фермент тромбин, образующий из растворимого плазменного белка фибриногена (при участии ф.ХIII) фибриновый сгусток. Внешний путь свертывания принято in vitro моделировать тестом протромбинового времени. Протромбиновый тест был предложен в 1935 г. А.Quik с целью определения в системе in vitro активности протромбина – ф.II свертывания крови. Позднее было установлено, что этим тестом определяется активность нескольких факторов свертывания крови (факторов протромбинового комплекса): ф.II (протромбин), ф.VII (проконвертин), ф.Х (Стюарта) и ф.V (проакцелерин). При этом ф.VII является фактором только внешнего пути свертывания, остальные факторы участвуют и во внутреннем пути. Все факторы протромбинового комплекса являются витамин К-зависимыми протеиназами, т.к. их активация присходит только при участии витамина К. Ф.V – гликопротеин, ф.VII – гликопротеин, витамин К-зависимая протеиназа, ф.Х – витамин К-зависимая протеиназа. Используются при оценке системы гемостаза в целом, эффективности терапии варфарином, степени нарушения печеночной функции (синтеза факторов коагуляции), степени насыщения витамином К. **ПТВ** позволяет оценить активность факторов свертывания I, II, V, VII и X. Зачастую определяется вместе с показателем активированное частичное тромбопластиновое время (англ.) русск. (АЧТВ), которое оценивает внутренний путь свертывания крови.

**Протромбиновое время** выражают: в секундах по сравнению с нормой;

*как протромбиновое отношение (ПО), отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени здорового;*

*как протромбиновый индекс (ПИ), отношение протромбинового времени здорового к протромбиновому времени больного в процентах;*

*как протромбиновая активность в процентах по Квику, по калибровочному графику, построенному в результате измерения протромбинового времени в разведенных растворах нормальной плазмы;*

Для определения МНО (Международного нормализованного отношения – INR на английском языке), необходимо знать Международный индекс чувствительности – МИЧ (ISI – английская аббревиатура от International Sensitivity Index) тромбопластина. При возведении значения протромбинового отношения (ПО) в степень МИЧ, будет получено значение МНО: МНО=ПОМИЧ.

Расчет МНО позволяет клиницисту контролировать уровень антикоагулянтной терапии.

**Нормальное значение**

***Нормальный показатель протромбинового времени — 11-16 секунд, для МНО — 0,8-1,2. При терапии пероральными антикоагулянтами (варфарином) требуется более высокий целевой уровень МНО — обычно в диапазоне 2-3***

**Методология.** При определении протромбинового времени чаще всего используется плазма крови. Кровь набирается в пробирку с цитратом натрия, который действует как антикоагулянт, связывая кальций в образце крови. Кровь осторожно перемешивается, затем центрифугируется для отделения клеток крови от плазмы. У новорожденных для анализа используется цельная кровь. Далее анализ выполняется автоматически при температуре 37 С. К образцу плазмы добавляется избыток кальция (таким образом, нейтрализуется эффект цитрата), что возвращает способность плазмы к свёртыванию. Для точного измерения пропорция крови и цитрата в пробирке должна быть фиксированной (обычно используется соотношение 9:1). Многие лаборатории отказываются выполнять анализ, если пробирка заполнена кровью не до конца — и таким образом содержит относительно большой объем цитрата. Далее к плазме с кальцием добавляется тканевой фактор (также известен как III фактор свертывания крови) и засекается время до образования сгустка, что определяется при оптическом измерение. В некоторых лабораториях используется механическое определение момента образования сгустка, что позволяет более точно определять ПТВ в случае большого количества жировых капель в плазме и при гипербилирубинемии.

**Протромбиновый индекс.** — рассчитывается как отношение ПТВ контрольной плазмы к ПТВ исследуемой плазмы пациента, выражается в процентах.

**Международное нормализованное отношение.** Результаты протромбинового времени у здоровых индивидуумов варьируют в зависимости от типа реагента — тканевого фактора (тромбопластина), используемого в разных лабораториях. Показатель МНО был введен в клиническую практику, чтобы стандартизировать результаты теста ПТВ. Производители реагента (тканевого фактора) для теста ПТВ обязаны указывать МИЧ (международный индекс чувствительности) для реагентов. МИЧ показывает активность тканевого фактора в данной произведенной партии реагента в сравнении со стандартизованным образцом. Значение МИЧ обычно между 1,0 и 2,0. МНО рассчитывается — как отношение ПТВ пациента к нормальному ПТВ, возведенное в значение МИЧ использованного при тесте реагента. МНО= (ПТВ пациента/ПТВ норма)МИЧ

**Интерпретация. *Протромбиновое время*** — это время образования сгустка после добавления в плазму тканевого фактора (реагент получают из тканей животных). Данный показатель позволяет оценить внешний и общий пути свертывания крови. Скорость коагуляции крови по внешнему пути сильно зависит от концентрации VII фактора свертывания крови. VII фактор — белок с короткой продолжительностью жизни, для его синтеза необходим витамин К. ПТВ может быть удлинено в результате дефицита витамина К, возникающего при применении варфарина (желательный клинический эффект), при синдроме мальадсобции, при недостаточной бактериальной колонизации кишечника (например у новорожденных). Кроме того недостаточная концентрация VII фактора может наблюдаться при заболеваниях печени (нарушение синтеза), или повышенном потреблении фактора (ДВС-синдром), что также удлиняет ПТВ. При МНО выше 5,0 — наблюдается высокий риск кровотечения, при МНО ниже 0,5 — высокий риск тромбообразования. Нормальные значения МНО у здоровых индивидуумов от 0,8 до 1,3. При терапии варфарином — целевой уровень МНО 2,0-3,0, хотя в отдельных случаях, например при наличии искусственного механического клапана сердца, в периоперационный период может потребоваться более высокий целевой уровень МНО

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Состояние** | **ПТВ** | **АЧТВ** | **Время кровотечения**  | **Тромбоциты** |
| дефицит витамина К или терапия варфарином | Удлинено | Удлинено | Без изменений | Без изменений |
| ДВС-синдром | Удлинено | Удлинено укорочено или норма | Удлинено | Снижены |
| Болезнь Виллебранда | Не изменено | Удлинено | Удлинено | Не изменено |
| Гемофилия | Не изменено | Удлинено | Не изменено | Не изменено |
| Терапия аспирином | Не изменено | Не изменено | Удлинено | Не изменено |
| Тромбоцитопения | Не изменено | Не изменено | Удлинено | Снижено |
| Печеночная недостаточность (ранняя стадия) | Удлинено | Не изменено | Не изменено | Не изменено |
| Печеночная недостаточность (поздняя стадия) | Удлинено | Удлинено | Удлинено | Снижены |
| Уремия | Не изменено | Не изменено | Удлинено | Не изменено |
| Врожденная афибириногенемия | Удлинено | Удлинено | Удлинено | Не изменено |
| Дефицит фактора V | Удлинено | Удлинено | Не изменено | Не изменено |
| Дефицит фактора X | Удлинено | Удлинено | Не изменено | Не изменено |

**Факторы, влияющие на точность.** Волчаночный антикоагулянт, циркулирующий ингибитор, предрасполагающий к тромбозу, влияет на результаты ПТВ в зависимости от используемой методики. Вариации активности реагента (тканевого фактора) приводят к снижению точности МНО,несмотря на попытки международной стандартизации ПТВ (введения МНО) в 2005 году все еще сохранялись значительные различия в показателях, определяемых в разных лабораториях.

**Экспресс-определение.** Кроме лабораторного метода определения МНО, описанного выше, экспресс-метод, позволяющий мониторировать МНО в домашних условиях, становится все более популярным. Новое поколение устройств и реагентов для экспресс-тестов позволяют получать результаты, близкие по точности к лабораторным. Обычно в домашних условиях используют портативные устройства, например Коагучек Роше (Roche Coaguchek S) или Гемосенс МНО (HemoSense INRatio).

Литература. 1.Warfarin Therapy Management in Adults. 2.Fritsma, George A. «Evaluation of Hemostasis.» Hematology: Clinical Principles and Applications . Ed. Bernadette Rodak. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2002. 719-53. Print

**Фибриноген, протромбин, МНО, ПТИ.**

**Фибриноген (Fibrinogen)** - это белок, вырабатываемый в печени и превращающийся в нерастворимый фибрин (фибрин I – insoluble) – основу сгустка при свертывании крови. Фибрин впоследствии образует тромб, завершая процесс свертывания крови. Фибриноген является ценным показателем гемостаза (коагулограммы). Фибриноген по международной номенклатуре – фактор I (первый) свертывающей системы плазмы крови. Анализ фибриногена необходимое исследование в предоперационном обследовании, пренатальной диагностике, при воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваниях. Фибриноген влияет и на скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При беременности происходит физиологическое увеличение фибриногена (в третьем триместре).

**Показания к назначению анализа:** *патология свертывания крови;**предоперационное обследование и послеоперационный период; обследование при беременности;**воспалительные процессы.* **Подготовка к исследованию:** кровь рекомендуется сдавать в утренние часы, натощак; при необходимости сдачи крови в другое время требуется воздержание от приема пищи в течение 4-6 часов; при сдаче крови необходимо сообщить медсестре о приёме препаратов, влияющих на свертывание крови.

**Повышение уровня фибриногена:** Острые воспалительные и инфекционные заболевания (грипп, туберкулез). Инсульт (1е сутки). Инфаркт миокарда. Гипотиреоз. Амилоидоз. Пневмония. Злокачественные опухоли (рак легких и др.). Ожоги. Операционные вмешательства. Прием эстрогенов и оральных контрацептивов.

**Понижение уровня фибриногена:** ДВС-синдром (в динамике).Заболевания печени (гепатит, цирроз).Токсикоз беременности.Недостаток витамина С и В12.Эмболия околоплодными водами (у новорожденных).Хронический миелолейкоз.Полицитемия. Отравления змеиным ядом.Прием анаболических гормонов, андрогенов, вальпроевой кислоты, антикоагулянтов (стрептокиназы, урокиназы), рыбьего жира.

 **Протромбиновое время (потромбиновый тест, тромбопластиновое время, МНО (INR), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбин овое время по Квику, Prothrombin).**

**Нормальные значения:**

*ПВ (протромбиновое время) – 15-20 сек*

*ПИ (протромбиновый индекс) – 90-105%*

*ПО (протромбиновое отношение) – 0,9-1,1*

*Протромбин по Квику в % 70-130%*

**Протромбин** – сложный белок, один из важнейших показателей коагулограммы, характеризующий состояние свертывающей системы крови. Протромбин - по международной номенклатуре фактор II (второй) свертывания крови – это предшественник тромбина (белка, стимулирующего образование тромба). Протромбин синтезируется в печени при участии витамина К. На основании анализа протромбинов врач может оценить работу и выявить заболевания печени и желудочно-кишечного тракта. Для характеристики системы гемостаза (свертывающей системы крови) анализ протромбинов крови является наиболее важным тестом, входящим в гемостазиограмму.

**Результаты анализа крови протромбина могут быть представлены в различных формах:** *протромбиновое время; протромбиновое время по Квику; международное нормализованное отношение (МНО); протромбиновый индекс (ПТИ).*

**Протромбиновое время -** это время образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней хлорида кальция и тканевого стандартизированного тромбопластина. Протромбиновое время характеризует активность так называемого протромбинового комплекса (факторов V, VII, X и собственно протромбина - фактора II). Результат исследования выражают в секундах.

**Протромбиновый индекс (ПТИ) -** это отношение времени свертывания контрольной ("нормальной") плазмы к времени свертывания плазмы пациента. Выражается в %.

**Протромбиновое время по Квику -** А.Quik в 1935 г. предложил этот тест с целью определения активности протромбинового комплекса плазмы пациента в сравнении с измеренным протромбиновым временем контрольной плазмы. Анализ отображает активность протромбина в процентах, выявленную по калибровочному графику, построенному в результате измерения протромбинового времени в разведенных растворах нормальной плазмы. Такой способ представления результатов является более точным, особенно в области низких значений. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений. В зоне низких значений, рекомендованных для ведения больных, принимающих непрямые антикоагулянты, показатели этих тестов расходятся. Расчет протромбина по Квику в настоящее время является общепринятым способом.

**Международное нормализованное отношение (МНО) или INR (Internacional Normalized Ratio) -** это дополнительный способ представления результатов протромбинового теста, рекомендованный для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами комитетом экспертов ВОЗ, Международным комитетом по изучению тромбозов и гемостаза и Международным комитетом по стандартизации в гематологии. МНО - математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, измеренного с помощью тромбопластинов, имеющих разную чувствительность. Оптимальные пределы МНО, которые должны быть достигнуты в ходе лечения непрямыми антикоагулянтами, зависят от терапевтических целей и определяются лечащим врачом.

**Показания к назначению анализа:** *патология системы свертывания крови; скрининговое исследование свертывающей системы крови; контроль свертываемости крови при длительном лечение непрямыми антикоагулянтами; исследование функции печени; антифосфолипидный синдром; состояния, сопровождающиеся дифицитом витамина К.*

**Подготовка к исследованию:** кровь рекомендуется сдавать в утренние часы, натощак; при необходимости сдачи крови в другое время требуется воздержание от приема пищи в течение 4-6 часов; при сдаче крови необходимо сообщить медсестре о приёме препаратов, влияющих на свертывание крови.

**Увеличение активности протромбина (снижение МНО),снижение ПТВ.** Последние месяцы беременности (физиологическое повышение). Тромбоэмболические состояния (начальные стадии тромбоза). Полицитемия. Злокачественные опухоли. Прием лекарственных препаратов: ацетилсалициловая кислота (в небольших дозах), меркаптопурин, пероральные контрацептивы, барбитураты, кортикостероиды.

**Снижение активности протромбина (увеличение МНО) ,увеличение ПТВ.** Дефицит одного или нескольких факторов протромбинового комплекса (X, V). Острый ДВС-синдром.Достаточно редкие наследственные коагулопатии: гипопроконвертинемия (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемия (дефицит фактора II).Афибриногенемия, гипофибриногенемия (снижение содержания фибриногена в крови до 1г/л и ниже) Избыточное содержание в крови гепарина. Повышение уровня антитромбина (АТ III) или антитромбопластина.Заболевания печени (острые и хронические гепатиты, цирроз печени, механическая желтуха и др.).Дефицит витамина К при соблюдении диеты.Энтеропатия и кишечные дисбактериозы (приводящие к недостаточности вит К).Лечение антагонистами витамина К – антикоагулянтами непрямого действия.При амилоидозе (связанно с дефицитом фактора X).При нефротическом синдроме (связано с дефицитом факторов VII и V, которые выделяются с мочой).Хронический панкреатит, рак поджелудочной железы и желчного пузыря.Острые и хронические лейкозы (вследствии развития ДВС-синдрома).Прием лекарственных препаратов: кумарины, ацетогексамид, анаболические стероиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота (в больших дозах), слабительные средства, метотрексат, никотиновая кислота, хинидин, хинин, тиазидные диуретики, толбутамид. Наследственным дефицитом протромбина, ф.VII, X или V; Массивное переливание крови.

**Время свертывания крови. Время кровотечения.**

Кровь для исследования берется из пальца. Ее рекомендуется сдавать в утренние часы, натощак. При необходимости сдачи крови в другое время требуется воздержание от приёма пищи в течение 3 часов. Сок, чай, кофе (тем более с сахаром) — не допускаются. Можно пить воду.Время свёртывания крови является ориентировочным показателем многоступенчатого энзиматического процесса, в результате которого растворимый фибриноген переходит в нерастворимый фибрин. Данный показатель характеризует процесс свёртывания в целом и не даёт возможности выявить механизмы, ведущие к его нарушению. Вместе с тем время свёртывания крови может укорачиваться только в результате ускорения образования кровяной протромбиназы (I – первая фаза свёртывания – усиление контактной активации, снижения уровня антикоагулянтов), а не вследствие ускорения II и III фаз. Поэтому укорочение времени свёртывания крови всегда свидетельствует о повышенном образовании протромбиназы в организме. В связи с тем, что кровяная протромбиназа для усиления процессов свертывания легко заменяется тканевой, образование которой завершается в 2-4 раза быстрее (за 1-2 мин), то укорочение времени свёртывания крови часто обусловлено появлением в кровеносном русле тканевого тромбопластина вследствие механических повреждений тканей (ожогов, обширных операций, переливания несовместимой крови, сепсиса, васкулита и др.). Укорочение времени свёртывания свидетельствует о необходимости профилактики гиперкоагуляции, которая нередко угрожает тромбозом и тромбоэмболией. Свёртывание крови существенно замедляется вследствие врожденного или приобретенного дефицита факторов протромбинообразования (прежде всего VIII, IX и XI), при повышении в крови концентрации антикоагулянтов, а также продуктов деградации фибриногена и фибрина.

***Время свёртывания крови (по Сухареву) в норме: 2-5 мин.***

**Удлинение времени свёртывания:** *Значительный дефицит плазменных факторов (IX,VIII,XI факторов, входящих в протромбиновый комплекс); Наследственные коагулопатии; Нарушения образования фибриногена; Заболевания печени; Лечение гепарином.*

**Укорочение времени свёртывания:** *Гиперкоагуляция после массивных кровотечений, в послеоперационном и послеродовом периодах;**I стадия (гиперкоагуляционная) ДВС-синдрома. Побочное действие синтетических контрацептивов.*

**Время кровотечения** — это интервал между временем прокола пальца и остановкой кровотечения из ранки.В норме кровь останавливается на 2-3-й минуте после прокола. **Повышение времени кровотечения** может быть при: наследственных тромбоцитопениях, ДВС-синдроме, авитаминозе С,длительном приеме аспирина и других антикоагулянтов.

Вместе с подсчетом количества тромбоцитов определяют и адгезию тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов — это свойство прилипать к поврежденной стенке сосуда.

***Индекс адгезивности тромбоцитов в норме — 20-50%.***

**Понижение индекса** говорит об уменьшении способности и может быть при: *болезни Виллебранда, тромбоцитопатии, остром лейкозе, почечной недостаточности.*

***Агрегация тромбоцитов — способность тромбоцитов соединяться. Спонтанная агрегация в норме — 0-20%.***

**Повышение агрегационной способности** *отмечается при: в начальном периоде ДВС-синдрома, атеросклерозе, тромбозах, инфаркте миокарда, сахарном диабете.*

**Снижение агрегационной способности** *отмечается: при тромбастении Глацмана, при болезни Виллебранда, при тромбоцитопении.*