

# **Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома: теория и реалии**

Татьяна Ивановна Котелкина

Врач КДЛ

Центр лабораторных исследований города Москвы

# ГБУЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (ЦЕНТР ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ) ДЗ Г. МОСКВЫ

- ЮАО, Новая Москва, Центральный округ
- Взрослые и детские стационары
- Амбулаторное звено

## РУТИННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

До 2000 проб/день по рутинному профилю:

- ПВ
- АЧТВ
- ТВ
- Fib C

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

До 300 проб/день на волчаночный антикоагулянт,  
До 20 проб/день на анти-фосфолипидные антитела:

- ВА (dRVVT, SCT)
- а $\beta_2$ ГП I IgG и IgM
- аКЛ IgG и IgM

## Пользователь IL с 2009 года:

5 x ACL TOP 700  
1 x ACL AcuStar (аФЛ)  
полная автоматизация  
интеграция с ЛИС

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- D-димер
- Антитромбин
- Анти-Ха
- Протеин C
- Протеин S
- Гомоцистеин
- Факторы (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII)
- Фактор Виллебранда Rco и Ag

# АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ

Проанализировали назначения пациентов, для которых хотя бы 1 лабораторный критерий АФС был положительным

- 67 пациентов
- Из них соответствовали стандарту назначения для **1** пациента

## International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

S. MIYAKIS,\* M. D. LOCKSHIN,† T. ATSUMI,‡ D. W. BRANCH,§ R. L. BREY,¶ R. CERVERA,\*\* R. H. W. M. DERKSEN,†† P. G. DE GROOT,††† T. KOIKE,‡ P. L. MERONI,‡‡ G. REBER,§§ Y. SHOENFELD,¶¶ A. TINCANI,\*\*\* P. G. VLACHOYIANNOPOULOS††† and S. A. KRILIS\*

\*St George Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia; †Hospital for Special Surgery, Cornell Medical Center, New York, NY, USA; ‡Hokkaido University, Sapporo, Japan; §University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; ¶University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; \*\*Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ††University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; †††Istituto Auxologico Italiano, University of Milan, Milan, Italy; §§University Hospital, Geneva, Switzerland; ¶¶Sheba Medical Center, Tel-Hashomer and Tel Aviv University, Israel; \*\*\*Spedali Civili, University of Brescia, Italy; and †††Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4: 295–306

АУТОИММУННОЕ СОСТОЯНИЕ,  
ПРИ КОТОРОМ ВЫЯВЛЯЮТСЯ  
АНТИТЕЛА К ФОСФОЛИПИДАМ  
И КОТОРОЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ  
ТРОМБОЗАМИ И/ИЛИ  
ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ  
БЕРЕМЕННОСТИ

# Диагностика АФС

Критерии

## КЛИНИЧЕСКИЕ

### Сосудистый тромбоз

- один и более эпизодов артериального, венозного тромбоза или, тромбоза мелких сосудов

### Патология беременности

- три и более последовательных случаев спонтанных абортс до 10 нед. беременности
- один и более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед. беременности
- один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед. беременности
- тромбозы и/или осложнения беременности у пациенток с аутоиммунными заболеваниями

не более 5 лет между клиническими и лабораторными проявлениями

## ЛАБОРАТОРНЫЕ

### Волчаночные антикоагулянты

- два теста с разными активаторами

### Антитела к фосфолипидам

- антитела к кардиолипину
- антитела к  $\beta_2$ гликопротеину-I

Сочетание минимум **1** клинического критерия и как минимум **1** лабораторного критерия

# Диагностика АФС

## ЛАБОРАТОРНЫЕ

### Волчаночные антикоагулянты

два теста с разными активаторами

- Одного теста недостаточно: ни один из них не обладает 100% чувствительностью к АФС
- 2 теста с разными принципами действия:
  - dRVVT (разведенный тест с Ядом Гадюки Рассела)
  - АЧТВ-основанный тест с кварцевым активатором и низкими концентрациями ФЛ

### Антитела к фосфолипидам

антитела к кардиолипину  
антитела к бета<sub>2</sub> гликопротеину-1

- в среднем или высоком титре
- оба изотипа IgG и IgM в сыворотке или плазме
- стандартизованная ELISA или аналоги

Критерии

Положительные результаты должны быть подтверждены не менее чем через **12** недель.

#### OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

#### Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection

V. PENGO,\* A. TRIPOLI,† G. REBER,‡ J. H. RAND,§ T. L. ORTEL,\* M. GALLI\*\* and P. G. DE GROOT††  
\*Clinical Cardiology, Thrombosis Centre, University Hospital, Padova; †Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, University and IRCCS Maggiore Hospital, Mangagalli and Regina Elena Foundation, Milan, Italy; ‡Haemostasis Unit, Division of Angiology and Haemostasis, University Hospital, Geneva, Switzerland; §Hematology and Advanced Coagulation Laboratory, Montefiore Medical Center, Bronx, NY; \*\*Division of Hematology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; ††Department of Hematology, Ospedale Riuniti, Bergamo, Italy; and ††Department of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Centre, Utrecht, the Netherlands

© 2009 International Society on Thrombosis and Haemostasis

#### НЕ РЕКОМЕНДОВАНО:

Каолин, эллаговая кислота,  
dPT, экарин, текстарин, ВСК

#### RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

#### Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: guidance from the SSC of the ISTH

K. M. J. DEVREESE,\* S. S. PIERANGELI,† B. DE LAAT,‡ A. TRIPOLI,§ T. ATSUMI¶ and T. L. Ortel,\*\*  
FOR THE SUBCOMMITTEE ON LUPUS ANTICOAGULANT/PHOSPHOLIPID/DEPENDENT ANTIBODIES  
\*Coagulation Laboratory, Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium;  
†University of Texas Medical Branch, APLS Laboratory, Galveston, TX, USA; ‡Department of Biochemistry, Synapse BV, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands; §Department of Clinical Sciences and Community Health, Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Center, Università degli Studi di Milano and IRCCS Maggiore Hospital Foundation, Milan, Italy; ¶Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan; and \*\*Departments of Medicine and Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

© 2014 International Society on Thrombosis and Haemostasis

#### НЕ РЕКОМЕНДОВАНО:

К фосфотидилхолину,  
к протромбину

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ КРИТЕРИЯМ

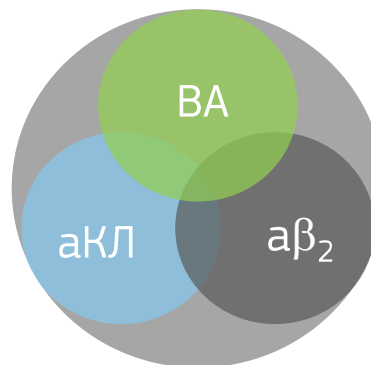
**I.** Более чем 1 лабораторный критерий присутствует (любая комбинация)

**IIa.** Присутствует только волчаночный антикоагулянт

**IIb.** Присутствуют только антитела к кардиолипину

**IIc.** Присутствуют только антитела к  $\beta_2$ гликопротеину-I

Чтобы оценить риск осложнений и отнести пациента к какой-либо категории необходимо выполнять все 3 теста



# ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВА

- Результаты тестов должны быть выражены в виде отношения
- Вычисляется отношение  $R$  в скрининговых тестах ( $R_s$ ), если

$$R_s > 1.2$$

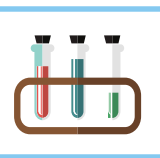
- Выполняются подтверждающие тесты, вычисляется отношение  $R$  ( $R_c$ )
- Вычисляется общее отношение  $TR$
- Результат теста на ВА считается положительным, если хотя бы одно из

$$TR > 1.2$$

Выявлен волчаночный антикоагулянт.  
Рекомендуется подтверждение не ранее,  
чем через 12 недель.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ

- отменить АВК за 1-2 недели
- НМГ за 12 часов
- НФГ до 0.4-1.0 Ед/мл
- Аспирин, клопидогрель не влияют



## ПРОБОПОДГОТОВКА

- Двойное центрифугирование
- Заморозка при  $-70^{\circ}\text{C}$
- МНО (МНО не более 1,5)
- ТВ (исключить гепарин)



# ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ аФЛ

## Согласно руководству ISTH SSC 2014

- Сыворотка или цитратная плазма
- Двойное центрифугирование, как для ВА
- Выполнить аКЛ тесты,  $\beta_2$ ГПІ-зависимые
- Выполнить тесты на а $\beta_2$ ГПІ, с использованием человеческого  $\beta_2$ ГПІ
- Изотипы IgG, IgM
- Результаты выражаются в Ед/мл, для аКЛ в условных ед. IgG и IgM
- Средний или высокий титр, пороговое значение определено по 99-ой перцентиле
- Обязательны отрицательный и слабоположительный контроли
- ИФА, или автоматизированные системы

### ACL AcuStar

- В соответствии с рекомендациями SSC/ISTH 2014
- Иммунохемилюминесценция



# ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ аФЛ

## Согласно руководству ISTH SSC 2014

- антитела к кардиолипину, IgG
- антитела  $\beta_2$ гликопротеину-I, IgG
- антитела к кардиолипину, IgM
- антитела  $\beta_2$ гликопротеину-I, IgM

Порог AcuStar 20 Ед/мл для все тестов на аФЛ  
Результат любого теста > 20 Ед/мл – положительный

Выявлены антитела к фосфолипидам.  
Рекомендуется подтверждение не ранее,  
чем через 12 недель.

# HemosIL – Панель АФС

## Волчаночные антикоагулянты

- HemosIL dRVVT Screen & Confirm
- HemosIL Silica Clotting Time Screen & Confirm



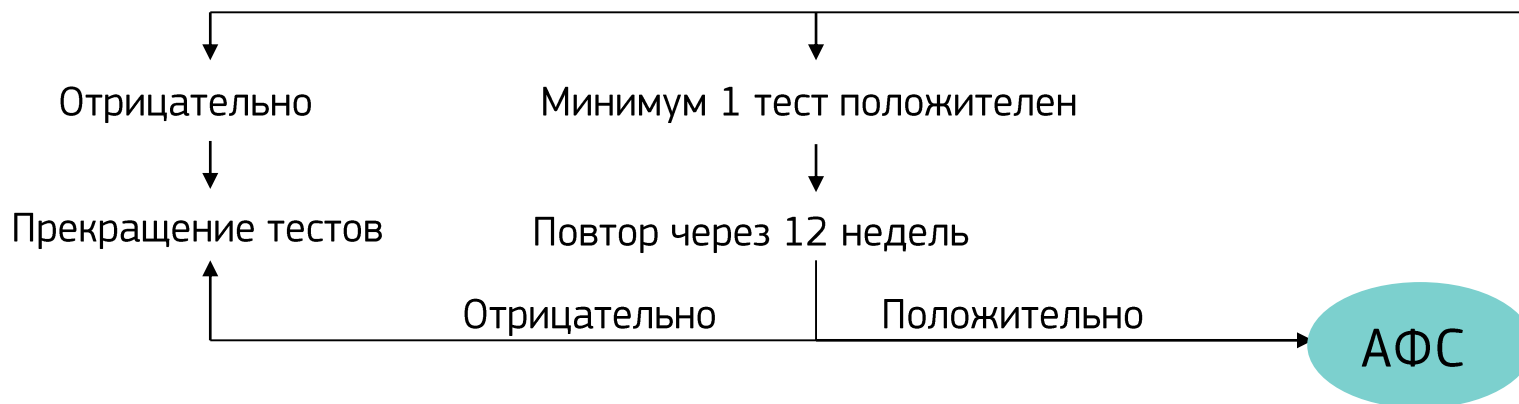
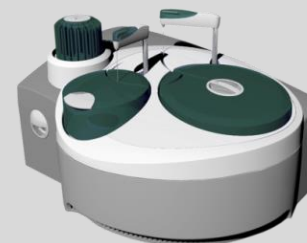
## Антифосфолипидные антитела

### Анти-кардиолипин IgG и IgM

- HemosIL AcuStar Анти-Кардиолипин IgG
- HemosIL AcuStar Анти-Кардиолипин IgM

### Анти- $\beta_2$ Гликопротеин I IgG & IgM

- HemosIL AcuStar Анти-  $\beta_2$  Гликопротеин I IgG
- HemosIL AcuStar Анти-  $\beta_2$  Гликопротеин I IgM



# АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ

## Стандарт ISTH

- dRVVT
- SCT
- $\alpha\beta_2$ ГП I IgG и IgM
- aКЛ IgG и IgM
  
- Однократный повтор не менее чем через 12 недель

Проанализировали назначения пациентов,  
для которых хотя бы 1 критерий был положительным

- 67 пациентов
- Из них назначения соответствовали стандарту  
для **1** пациента

# ПОСЛЕДСТВИЯ НЕПРАВИЛЬНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

- Отсутствует повтор аФЛ
- Отсутствует повтор ВА
  - Неправильная постановка диагноза
  - Анализ неинформативен
- Недостаточное назначение на аФЛ
- Недостаточное назначение на ВА
  - Возможно получение ложноотрицательного результата
  - Неправильная оценка риска осложнений
  - Анализ неинформативен

# ПОСЛЕДСТВИЯ НЕПРАВИЛЬНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

- **Избыточный повтор ВА или аФЛ**

  - Повтор менее, чем через 12 недель

  - Повтор ВА, после подтверждения отрицательного результата

  - Повтор ВА, после подтверждения положительного результата

  - Повтор аФЛ, после подтверждения отрицательного результата

  - Перерасход

- **Повтор менее, чем через 12 недель, положительный**

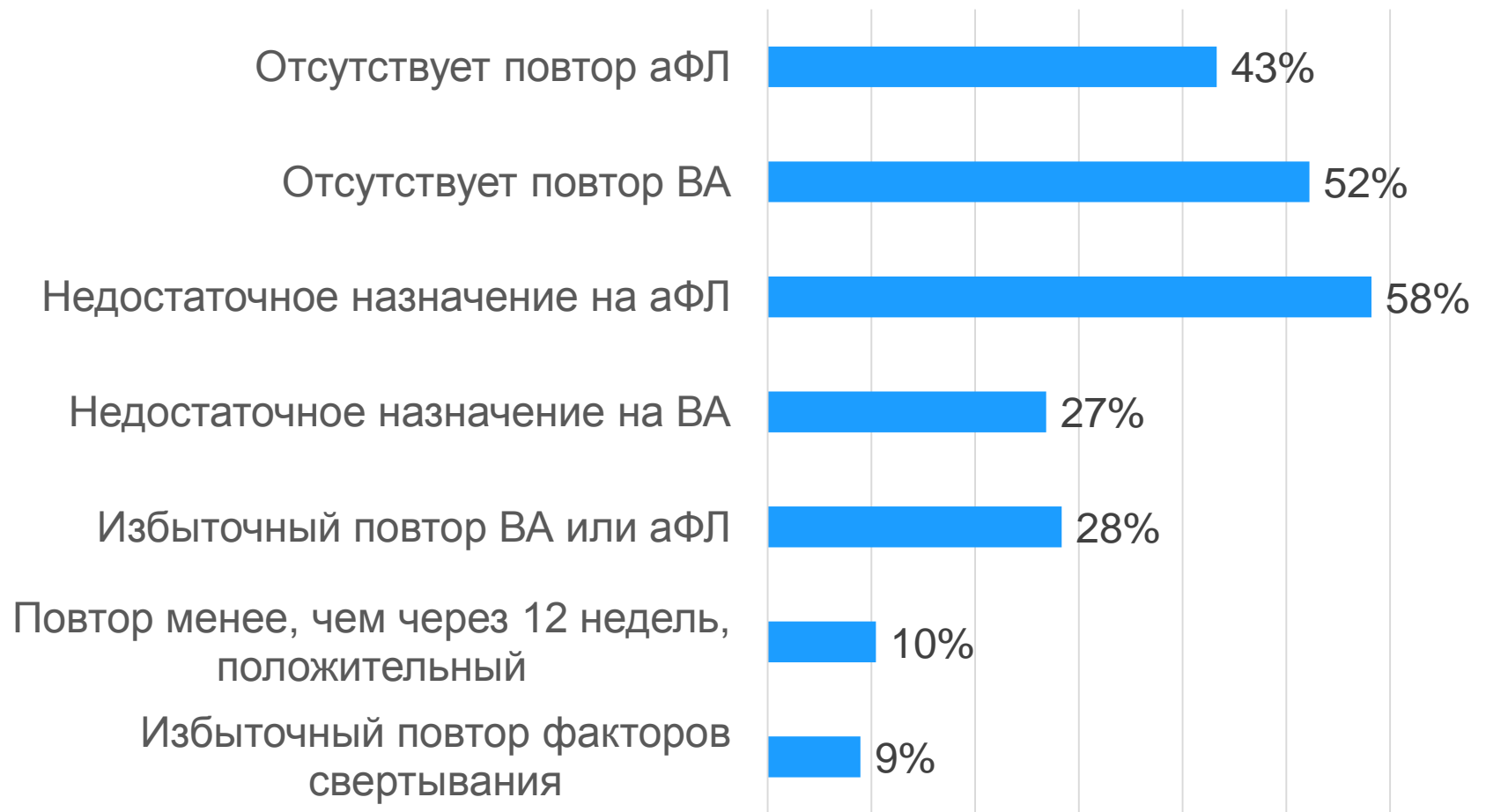
  - Неправильная постановка диагноза

  - Анализ неинформативен

- **Избыточный повтор факторов свертывания**

  - Перерасход

# АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ



# ПОСЛЕДСТВИЯ НЕПРАВИЛЬНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

- Тесты назначаются хаотично
- Результаты обесцениваются

Неправильная постановка диагноза  
Неправильная оценка риска осложнений



Риск для пациента → Перерасход средств





# АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ

- 25-40% запрашиваемых тестов не нужны
- 20% клинической практики не приносит пользы для пациентов из-за чрезмерных исследований
- 20,6% (~ 1 млрд) исследований в США необоснованны

*Ann Clin Biochem. 2013 May; 50(Pt 3): 283-4. The role of the laboratory in ensuring Vasikaran SD.*

*Protecting resources, promoting value: a doctor's guide to cutting waste in clinical care PLoS One. 2013 Nov 15; 8(11): e78962. The landscape of inappropriate laboratory testing: a meta-analysis. Zhi M1, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R.*

*С. В. Цвиренко, РКЛМ 2015*

# ПЕРЕРАСХОД СРЕДСТВ

- Избыточные назначения составили **29%** стоимости
- Результаты, для которых отсутствовало подтверждение, составили **67%** стоимости

# СНИЖЕНИЕ РАСХОДОВ ЛАБОРАТОРИИ

## Переход на более дешевые аналитические системы



Ухудшение аналитических характеристик



Снижение информативности результата



Больше повторных назначений



Увеличение процента средств, потраченных впустую

## Более грамотный подход к назначениям



Увеличение информативности результата



Меньше повторных назначений



Снижение процента средств, потраченных впустую

# СНИЖЕНИЕ РАСХОДОВ ЛАБОРАТОРИИ

- Пишем заключение
- Пишем рекомендации подтвердить результат через 12 недель
- Совместная работа с клиницистами



**Instrumentation  
Laboratory**

A Werfen Company

**Our Passion.  
Your Results.**