

УДК 616-005.6-071+616-005.1-08

ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИЧНОЇ ПРИДАТНОСТІ РУТИННИХ КОАГУЛОЛОГІЧНИХ ТА ТЕСТІВ НА ВИЯВЛЕННЯ ВОВЧАКОВОГО АНТИКОАГУЛЯНТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПІДОЗРОЮ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ

В.В. Красівська, О.В. Стасишин

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів*

Резюме. *Метою* дослідження був пошук найінформативніших коагулологічних тестів на виявлення вовчакового антикоагулянту (ВА) у пацієнтів з підозрою на антифосфоліпідний синдром (АФС) шляхом визначення діагностичних лабораторних критеріїв придатності (специфічності, чутливості, ефективності та співвідношення правдивості) для кожного з цих тестів.

Матеріали і методи. У 233 пацієнтів з підозрою на наявність АФС загальний стан системи гемостазу оцінювали за допомогою рутинних тестів, наявність ВА досліджували на основі послідовного виконання трьохетапного комплексу тестів відповідно до сучасних рекомендацій.

Результати і висновки. АФС було діагностовано у 44,6% хворих. У групі пацієнтів з АФС ВА виявлено у 95,2% випадків. Окрім активованого часткового парціального часу (АЧТЧ) рутинні тести не можуть бути застосовані для виключення або підтвердження наявності ВА та слугувати ідентифікаторами захворювання. Жоден тест, використаний для діагностики ВА, не продемонстрував 100,0% чутливості і специфічності. Найвищу статистично достовірну діагностичну ефективність виявлено у тестах 3-го етапу на підтвердження фосфоліпід-залежної природи інгібітора, які можна вважати достатньо надійними для виявлення активності ВА та діагностики АФС.

Ключові слова: *вовчаковий антикоагулянт, антифосфоліпідний синдром, діагностика, чутливість, специфічність.*

**LABORATORY CRITERIA FOR THE DIAGNOSTIC APPLICABILITY
OF ROUTINE COAGULATION AND TESTS FOR DETECTION
OF LUPUS ANTICOAGULANT IN PATIENTS WITH SUSPECTED
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

V. Krasivska, O. Stasyshyn

*SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine
under the NAMS of Ukraine», Lviv*

Resume. *The aim of the study was to find the most informative coagulologic tests for the detection of lupus anticoagulant (LA) in patients with suspected antiphospholipid syndrome (APS) by identifying diagnostic laboratory eligibility criteria (sensitivity, specificity, accuracy and likelihood ratio) for each of these tests.*

Materials and methods. *In 233 patients with suspected APS, the general state of the hemostasis system was assessed by routine tests, the presence of LA was examined on the basis of a consistent implementation of a three-step test carried out in accordance with the current recommendations.*

Results and conclusions. *APS was diagnosed in 44,6% of patients. In the group of patients with APS, LA was detected in 95,2% of cases. Routine tests can not be used to exclude or confirm the presence of IA and serve as disease identifiers, except the activated partial thromboplastin time (APTT). None of the tests used to diagnose LA showed 100,0% sensitivity and specificity. Statistically, the highest significant diagnostic efficacy was found in the 3-step tests to confirm the phospholipid-dependent nature of the inhibitor, which can be considered sufficiently reliable for detecting LA activity and diagnosing APS.*

Key words: *lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, diagnosis, sensitivity, specificity.*

Вступ. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це набуте аутоімунне захворювання, яке характеризується гіперпродукцією антифосфоліпідних антитіл (АФЛА) і клінічно проявляється тромбозами та/або ускладненнями вагітності [3, 6, 7, 9]. За міжнародними рекомендаціями до лабораторних критеріїв, що визначають пацієнтів з АФС, відносять підвищений вміст антикардіоліпінових антитіл (АКЛА) ізотопів IgG, IgM та/або анти- β 2-glycoprotein I антитіл (анити- β 2-GPI) ізотопів IgG, IgM та/або підвищений вміст вовчакового антикоагулянту (ВА). Діагноз АФС вимагає однієї клінічної та однієї лабораторної ознаки, підтвердженої з інтервалом 12 тижнів. АКЛА та анити- β 2-GPI антитіла виявляють за допомогою імуноферментних досліджень (ELISA), ВА діагностують, досліджуючи систему коагуляційного гомостазу [3, 5–7, 9]. Це зумовлено тим, що ВА є гетерогенною групою аутоантитіл, які *in vitro* перешкоджають процесу зсідання та інгібують фосфоліпід-залежні реакції

зсідання. Виявлення активності ВА проводять згідно з міжнародними керівництвами, використовуючи трьохетапний алгоритм [4, 7, 10]. Але предметом дискусій все ще залишається послідовність етапів, кількість та набір необхідних тестів, склад реактивів та ін. З іншого боку, лабораторні критерії діагностичної придатності рекомендованих тестів все ще досконало не досліджено, тому вивчення їх інформативності залишається актуальною проблемою.

Метою дослідження був пошук найінформативніших коагулологічних тестів на виявлення ВА у пацієнтів з підозрою на АФС шляхом визначення діагностичних лабораторних критеріїв придатності (специфічності, чутливості, ефективності та співвідношення правдивості) для кожного з цих тестів.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 233 пацієнти з підозрою на АФС (віком від 7 до 59 років, 213 жінки та 20 чоловіків), які протягом 2015–2016 років звернулись до ДУ «Інститут патолології крові та трансфузійної медицини НАМН України» із скаргами на тромбози різної локалізації, акушерською патологією (переважно із звичним невиношуванням вагітності), тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$), псевдопозитивною реакцією Вассермана, різноманітними шкірними (сітчасте ліведо), неврологічними та серцевими порушеннями. Хворим було проведено клінічні, клініко-генеалогічні, молекулярно-генетичні, цитологічні, цитогенетичні, гормональні, гематологічні, імунологічні, біохімічні та загальні коагулологічні дослідження. Для діагностики АФС за допомогою твердофазних імуоферментних методів (ELISA) визначали антикардіоліпінові антитіла (АКЛІА) класів IgG, IgM, антитіла до $\beta 2\text{-GPI}$ класів IgG, IgM та проводили виявлення вовчакового антикоагулянту (ВА) на основі фосфоліпід-залежних коагулологічних методів.

Для коагулологічних досліджень плазму отримували і готували за стандартною процедурою [8]. Усі коагулологічні дослідження (рутинні та на виявлення ВА) виконували на напівавтоматичному коагулометрі Helena-C4 № C4-2489 (Helena Bioscience Europe, Велика Британія).

Для загальної оцінки стану системи гемостазу визначали протромбіновий час за Quick; (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), концентрацію фібриногену гравіметричним методом. Судинно-тромбоцитарний гемостаз оцінювали на підставі агрегації тромбоцитів під дією аденозиндифосфornoї кислоти (АДФ) [8].

Дані нормальних показників системи гемостазу були отримані від 50 здорових осіб (25 чоловіків і 25 жінок середнього віку), які не приймали жодних ліків. Результати усіх коагулологічних досліджень порівнювали із

розрахованим середнім арифметичним (m), референтний інтервал становив 2 стандартні відхилення ($m \pm 2SD$).

Діагностика ВА полягала у послідовному виконанні трьохетапного комплексу тестів для виявлення активності ВА відповідно до міжнародних критеріїв та сучасних рекомендацій [4, 7, 10]. На I-у етапі виконували скринінгові фосфоліпід-залежні коагуляційні тести: час зсідання з розведеною (час зсідання у контрольній плазмі 25-35 с) фосфоліпід-залежною отрутою змії гюрзи середньоазійської (ЛЧ), АЧТЧ із реагентом, що має високу чутливість до ВА (АЧТЧ_(ВА-чутл.)), ПЧ із розведеним тромбопластином у 50 і 500 разів (ПЧ_(1:50), ПЧ_(1:500)). Для кожного скринінгового тесту розраховували індекс, як відношення часу зсідання хворого до середнього референтного значення. Подовження індексу вказує на наявність патологічних інгібіторів (імунних до факторів зсідання або ВА) або на дефіцит прокоагулянту.

II-й етап діагностики ВА включав тести на змішування для виключення дефіциту коагуляційних факторів, що демонструють наявність інгібітора. Проводили корекцію подовженого часу зсідання скринінгового тесту нормальною плазмою у співвідношенні 1:1 з досліджуваною плазмою. Для кожного тесту розраховували індекс циркулюючого антикоагулянту (ЩА) [4, 7, 8, 10]. Зростанні ЩА більше $\geq 15,0\%$ вказувало на наявність ВА.

На III-у етапі виявлення ВА фосфоліпід-залежну природу інгібітору підтверджують доданням у систему надлишкової кількості фосфоліпідів. Ми застосовували відмиті, заморожені і розморожені тромбоцити донорів (лізат тромбоцитів), що змішували з плазмою пацієнта у рівних об'ємах. Процедура приготування тромбоцитів та розрахунок нормалізованого співвідношення (НС) описано у літературі [4, 7, 8, 10]. Зростання $НС \geq 1,15$ підтверджувало наявність ВА [5].

Для оцінки придатності лабораторних тестів для виявлення ВА у пацієнтів із підозрою на АФС нами було використано наступні діагностичні критерії: специфічність, чутливість, ефективність та співвідношення правдивості для позитивного та негативного результатів застосованих коагулологічних тестів [1, 2].

Діагностичну чутливість (ДЧ) розраховували за формулою:

$$ДЧ = \frac{a}{a + c} \times 100 \%,$$

де a – кількість істинно-позитивних результатів, $(a+c)$ – загальна кількість хворих осіб.

Діагностичну специфічність тесту (ДС) розраховали за формулою:

$$ДС = \frac{d}{b + d} \times 100 \%,$$

де b – кількість істинно-негативних результатів у групі здорових осіб, $(b+d)$ – загальна кількість здорових осіб. Діагностична специфічність тесту повинна перевищувати 80,0% [1, 2].

Діагностична ефективність (ДЕ) відображає кількість правильних результатів серед усіх обстежених і розраховується за формулою:

$$ДЕ = \frac{(a + d)}{(a + b + c + d)} \times 100\%,$$

де a – кількість істинно-позитивних результатів, d – кількість істинно-негативних результатів, $(a+b+c+d)$ – загальна кількість усіх обстежених.

Для об'єднання чутливості і специфічності обраховували прогностичну цінність або співвідношення правдивості (СП). Формула розрахунку співвідношення правдивості для позитивного результату:

$$СП(+)= \frac{ДЧ(\%)}{100 - ДС(\%)}$$

Формула розрахунку співвідношення правдивості для негативного результату:

$$СП(-) = \frac{100 - ДЧ(\%)}{ДС(\%)}$$

СП(+) показує вірогідність наявності хвороби у разі позитивного результату дослідження, а СП(-) – вірогідність, що пацієнт є здоровим у разі від'ємного (нормального) результату дослідження [1].

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 10,0 (Statsoft, USA). Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 у разі таблиць 2×2 . Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні достовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати і обговорення. Згідно з міжнародними критеріями, 104 пацієнтам (44,6%) було встановлено діагноз АФС [3, 6, 7]. Первинний АФС діагностовано у 89 (85,6%) хворих, у 15 (14,4%) виявлено вторинний АФС на тлі системного червоного вовчаку (СЧВ) та інших аутоімунних захворювань. ВА було діагностовано у 99 хворих, що становить 42,5% від обстежених та 95,2% від хворих з АФС. У групі пацієнтів з АФС медіана показників АФЛА серед обстежених пацієнтів не перевищувала норму (10,0 Од/мл).

Результати аналізу діагностичної чутливості, специфічності, ефективності та співвідношення правдивості для позитивного і негативного результату рутинних коагулологічних тестів у хворих з підозрою на АФС представлено у табл. 1. В загальному, усі рутинні тести мали низьку ДЧ і достатньо високу ДС.

Для ПЧ (ПІ) чутливість становила 18,1% при специфічності 92,2% ($\chi^2=5,17$; $p<0,05$). АЧТЧ ($I_{AЧТЧ}$) виявляв дещо вищу ДЧ – 46,0% і найвищу зі всіх рутинних тестів ДС – 97,7% ($\chi^2=64,69$; $p<0,001$). ДЧ та ДС тесту кількості фібриногену становили 3,8% та 94,5% відповідно ($\chi^2=0,305$; $p>0,05$), агрегації тромбоцитів з агоністом АДФ – 30,8% та 81,4% відповідно ($\chi^2=4,18$; $p<0,05$). Завдяки низькій ДЧ рутинні методи дослідження гемостазу не дозволяють виявити хворих з ВА, дають багато псевдо-негативних результатів та не можуть бути застосовані на початкових етапах обстеження. З іншого боку, висока ДС цих методів рідко дає хибно-позитивні результати у осіб без ВА та при позитивному результаті підтверджує наявність антифосфоліпідної активності. Особливо це стосується АЧТЧ ($I_{AЧТЧ}$), за подовженим показником якого можна запідозрити наявність патологічного антикоагулянту. Як видно з табл.1, найвищу ДЕ (точність) серед всіх обстежених виявлено у тесті АЧТЧ ($I_{AЧТЧ}$) – 74,7%. Дещо нижчою була частка правильних результатів у тестах ПЧ (ПІ) – 63,2%, кількості фібриногену – 59,8% та агрегації тромбоцитів з АДФ – 58,9%.

При аналізі вірогідності співпадіння позитивного результату з заключним діагнозом найбільше СП (+) виявлено у тесті АЧТЧ ($I_{AЧТЧ}$) (20,0), що відображає високу ймовірність наявності ВА та АФС при подовженому часі зсідання цього тесту. Отже, частота позитивного результату АЧТЧ у хворих з ВА є у 20 разів більшою, ніж у осіб без антикоагулянту. З іншого боку, на досить високу ймовірність наявності АФС при нормальному результаті АЧТЧ ($I_{AЧТЧ}$) вказує СП(-) 0,6 (табл.1). За показниками ПЧ (ПІ), кількістю фібриногену та агрегації тромбоцитів з АДФ значення СП(+) становило 2,3, 0,7 та 1,7 відповідно. Розраховане СП(-) для ПЧ (ПІ), кількості фібриногену та агрегації тромбоцитів з АДФ наближалось до

1,0, що свідчить про однакову ймовірність наявності або відсутності ВА при нормальних результатах цих тестів.

Таблиця 1 – Чутливість, специфічність, діагностична ефективність та співвідношення правдивості рутинних коагулологічних тестів у пацієнтів з підозрою на антифосфоліпідний синдром (АФС)

Тест	ДЧ,%	ДС,%	Статистична достовірність	ДЕ, %	СП(+)	СП(-)
ПЧ, с	18,1	92,2	$\chi^2=5,17$	63,2	2,3	0,9
ПШ,%			$p<0,05$			
АЧТЧ, с	46,0	97,7	$\chi^2=64,69$	74,7	20,0	0,6
I _{дчтч} [§]			$p<0,001$			
Фібриноген, мг/мл	3,8	94,5	$\chi^2=0,305$ $p>0,05$	59,8	0,7	1,0
Агрегація тромбоцитів з АДФ, с	30,8	81,4	$\chi^2=4,18$ $p<0,05$	58,9	1,7	0,9

Примітки:

1. § індекс (I) розраховується як співвідношення часу зсідання у дослідній плазмі до відповідного часу зсідання у контрольній плазмі;
2. Пояснення скорочень подано в методах дослідження.

Дані, щодо діагностичної придатності трьохетапного комплексу тестів на виявлення ВА у хворих з підозрою на наявність АФС представлено у табл. 2. На першому етапі жоден тест не демонструє достатньої ДЧ. Одночасно достатня ДС усіх скринінгових фосфоліпід-залежних тестів свідчить про високу ймовірність наявності ВА при їх позитивному результаті. Однак, завдяки недостатньо високій ДЧ вони не дозволяють звизити коло пацієнтів, у яких запідозрений АФС. Для ЛЧ (I_{лч}) ДЧ та ДС становили 56,7% та 95,3% ($\chi^2=76,64$; $p<0,001$), для АЧТЧ (ВА-чутл.) (I_{дчтч} (ВА-чутл.)) – 65,4% та 90,6% відповідно. При виконанні ПЧ 1:50 (I_{пч} (1:50)) та ПЧ 1:500 (I_{пч}(1:500)) ми спостерігали дещо нижчу чутливість 48,1% та 53,9% ($\chi^2=62,38$; $p<0,001$) і значну ДС – 96,0% та 93,7% відповідно ($\chi^2=65,61$; $p<0,001$). ДЕ тестів скринінгового етапу майже не знижується менше 75,0%, що вказує на достатньо високу частку правильних істинно-позитивних та істинно-негативних результатів серед всіх обстежених (табл. 2). Для ЛЧ цей показник становив 78,1%, АЧТЧ(ВА-чутл.) – 79,4%, ПЧ (1:50) – 74,7%, ПЧ (1:500) – 76,0%.

Таблиця 2 – Чутливість, специфічність, діагностична ефективність та співвідношення правдивості тестів на виявлення вовчакового антикоагулянту (ВА) у пацієнтів з підозрою на антифосфоліпидним синдромом (АФС)

Тест	ДЧ, %	ДС, %	Статистична достовірність	ДЕ, %	СП(+)	СП(-)
<i>1 етап – скринінгові тести</i>						
ЛЧ,с						
I ЛЧ	56,7	95,3	$\chi^2=76,64; p<0,001$	78,1	12,1	0,5
АЧТЧ (ВА-чутл.) ^{р.с}						
I АЧТЧ (ВА-чутл.)	65,4	90,6	$\chi^2=80,33; p<0,001$	79,4	7,0	0,4
ПЧ (1:50) ^{р.с}						
I ПЧ (1:50) [§]	48,1	96,0	$\chi^2=62,38; p<0,001$	74,7	12,0	0,5
ПЧ (1:500) ^{р.с}						
I ПЧ (1:500) [§]	53,9	93,7	$\chi^2=65,61; p<0,001$	76,0	8,6	0,5
<i>2 етап – корекційні тести</i>						
ЩА ЛЧ	40,8	99,2	$\chi^2=86,45; p<0,001$	88,2	50,0	0,6
ЩА АЧТЧ (ВА-чутл.)	33,3	99,2	$\chi^2=44,74; p<0,001$	76,3	41,3	0,7
ЩА ПЧ (1:50)	44,6	98,5	$\chi^2=58,17; p<0,001$	82,2	29,7	0,6
ЩА ПЧ (1:500)	38,7	97,7	$\chi^2=45,67; p<0,001$	78,5	16,8	0,6
<i>3 етап – тести на підтвердження</i>						
НС ЛЧ	61,5	98,4	$\chi^2=87,42; p<0,001$	87,8	38,1	0,4
НС АЧТЧ (ВА-чутл.)	77,8	95,4	$\chi^2=99,11; p<0,001$	89,1	16,9	0,2
НС ПЧ (1:50)	75,6	97,7	$\chi^2=106,86; p<0,001$	92,0	32,9	0,3
НС ПЧ (1:500)	74,4	96,9	$\chi^2=94,34; p<0,001$	91,7	24,0	0,3

Примітки:

- § індекс (I) розраховується як співвідношення часу з'ясування у дослідній плазмі до відповідного часу з'ясування у контрольній плазмі;
- Пояснення скорочень подано в методах дослідження.

Результати аналізу посттестової вірогідності позитивного результату скринінгового тесту у пацієнта із АФС у порівнянні із пацієнтами без АФС (СП(+)) представлено у табл. 2. Нами встановлено, що при подовженому ЛЧ (Л_{лч}) ймовірність наявності у пацієнтів АФС є у 12,1 рази більшою, ніж у осіб без АФС, у 7 разів більшою є ймовірність при подовженому АЧТЧ_(ВА-чутл.) (А_{лчч}(ВА-чутл.)), у 12,0 та 6,0 разів більшою при подовженому ПЧ_(1:50) (І_{пч}(1:50)) та ПЧ_{1:500} (І_{пч}(1:500)) відповідно. Низьку вірогідність, що пацієнт є здоровим у разі від'ємного (нормального) результату дослідження ми спостерігали на етапі скринінгу ВА. СП (-)тестів першого етапу становило: для ЛЧ – 0,5, АЧТЧ_(ВА-чутл.) – 0,4, ПЧ_(1:50) та ПЧ_(1:500) – по 0,5 (табл. 2). Отже, в зв'язку із високою ДС СП(+) фосфоліпід-залежних скринінгових тестів є достатньо високим (більше 10,0) та позитивний результат може вказувати на високу вірогідність наявності ВА. З іншого боку – недостатня ДЧ цих тестів не дає значної впевненості у відсутності антикоагулянту при нормальному часі зсідання.

На етапі виключення дефіциту фактору (корекційні тести) ми спостерігали низьку ДЧ та високу ДС усіх тестів (табл.2). Для ЩА_{лч} ці показники становили 40,8% та 99,2% відповідно ($\chi^2=86,45$; $p<0,001$), для ЩА_{лчч}(ВА-чутл.) – 33,3% та 99,2% ($\chi^2=44,74$; $p<0,001$), ЩА_{пч(1:50)} – 44,6% та 98,5% ($\chi^2=58,17$; $p<0,001$) та для ЩА_{пч(1:500)} – 38,7% та 97,7% відповідно ($\chi^2=45,67$; $p<0,001$). ДЕ корекційних тестів була значною та становила для ЩА_{лч} –88,2%, ЩА_{лчч}(ВА-чутл.) – 76,3%, ЩА_{пч(1:50)} та ЩА_{пч(1:500)} – 82,2% та 78,5% відповідно.

Як видно з табл. 2, усі показники посттестової вірогідності СП(+) корекційних тестів є більше 10,0 СП(+): для ЩА_{лч} становило 50,0, для тесту ЩА_{лчч}(ВА-чутл.) – 41,3, для ЩА_{пч(1:50)} – 29,7 та для ЩА_{пч(1:500)} –16,8. СП(-) було у межах 0,6–0,7, що зберігає деяку вірогідність хвороби при негативному результаті тесту. Отже, завдяки високій ДС при ЩА, більше 15,0% можна з високою ймовірністю виявити активність ВА та діагностувати АФС. В той самий час, низька ДЧ тестів цього етапу не дає впевненості, що при рівні ЩА менше 15,0% ВА та АФС відсутні, та не дозволяє віддиференціювати дефіцит фактора з наявністю інгібіції системи зсідання.

На етапі підтвердження фосфоліпід-залежної природи інгібітора усі тести мають статистично достовірну значну діагностичну придатність та можуть бути достатньо надійними для виявлення активності ВА (табл. 2). ДЧ та ДС для тесту НС_{лч} становила 61,5% та 98,4% відповідно ($\chi^2=87,42$; $p<0,001$), для НС_{лчч}(ВА-чутл.) – 77,8% та 95,4% відповідно ($\chi^2=99,11$; $p<0,001$), для НС_{пч(1:50)} – 75,6% та 97,7% відповідно ($\chi^2=106,86$; $p<0,001$) та для НС_{пч(1:500)} – 74,4% та 96,9% відповідно ($\chi^2=94,34$; $p<0,001$). Також тести III-го етапу демонструють високий відсоток правильних результатів

серед всіх обстежених пацієнтів з підозрою на АФС (табл. 2), про що свідчать наступні показники: ДЕ НС_{ЛЧ} – 87,8%, НС_{АЧТЧ (ВА-чутл.)} – 89,1%, НС_(1:50) – 92,0%, НС_(1:500) – 91,7%. Серед всіх тестів на підтвердження найбільшою є вірогідність наявності ВА при позитивному результаті НС_{ЛЧ} – 38,1. Для НС_{АЧТЧ (ВА-чутл.)} показник СП(+) був найменшим – 16,9, для НС_{ПЧ(1:50)} та НС_{ПЧ(1:500)СП(+)} становило 32,9 та 24,0 відповідно. З помірною ймовірністю можна стверджувати про відсутність ВА за від’ємними результатами усіх тестів на підтвердження: СП(-) для НС_{ЛЧ} – 0,4, для НС_{АЧТЧ (ВА-чутл.)} – 0,2, для НС_{ПЧ(1:50)} та НС_{ПЧ(1:500)} – по 0,3.

Висновки

1. З 233 обстежених пацієнтів з тромбозами та патологією вагітності АФС було діагностовано у 44,6%. У групі хворих з АФС ВА виявлено у 95,2% випадків.

2. У зв’язку з низькою діагностичною придатністю такі рутинні тести як ПЧ (П), кількість фібриногену та агрегація тромбоцитів з агоністом АДФ не можуть бути застосовані для виключення або підтвердження наявності ВА та слугувати ідентифікаторами захворювання. Достатньо високі ДС, ДЕ, СП(+) рутинного тесту АЧТЧ (I_{АЧТЧ}) дозволяють запідозрити наявність патологічного антикоагулянту та АФС.

3. Оскільки жоден коагулологічний тест з трьохетапного алгоритму діагностики ВА не демонструє 100,0% чутливості і специфічності, ймовірність виявлення активності антикоагулянту при використанні I-го тесту не є високою, необхідно паралельно виконувати декілька тестів, що дозволить збільшити загальну інформативність діагностичного процесу.

4. Фосфоліпід-залежні тести скринінгового етапу діагностики ВА мають високу діагностичну інформативність завдяки значній ДС, ДЕ та ймовірності наявності ВА у разі їх позитивного результату. Недостатня ДЧ тестів I-го етапу не дає значної впевненості у відсутності ВА у разі нормального часу зсідання.

5. Усі показники посттестової вірогідності корекційних тестів на виявлення ВА є більше 10,0, що вказує на високу ймовірність наявності ВА при результаті ЩА більше 15,0%. Низька ДЧ цих тестів не дозволяє відиференціювати дефіцит фактора з наявністю інгібіції системи зсідання. На етапі підтвердження фосфоліпід-залежної природи інгібітора усі тести мають значну, статистично достовірну діагностичну ефективність і є достатньо надійними для виявлення активності ВА та діагностики АФС.

Література

1. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учеб. пособие / А.А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.

2. Медицинская информатика: учеб. пособие / [Чернов В.И. и др.]. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 320 с.

3. Antiphospholipid syndrome: an update / M. Merashli, H.A. Noureldine, I. Uthman [et al.] // Eur. J. Clin. Investig. – 2015. – № 45. – P. 653–662.

4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline / CLSI Document H60-A. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014. – 94 p. – (CLSI; Vol.34, № 6; April 2014).

5. Devreese K.M.J. Antiphospholipid antibody testing and standardization / K.M.J. Devreese // Int. Jnl. Lab. Hem. – 2014. – № 36. – P. 352–363.

6. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006. – № 4. – P. 295–306.

7. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome / D. Keeling, I. Mackie, G.W. Moore [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – № 157. – P. 47–58.

8. Kitchen S. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual / S. Kitchen, A. McCraw, M. Echenagucia. – [2nd ed.].- Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia (WFH). – 2010. – 144 p.

9. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome / V. Pengo, A. Banzato, E. Bison [et al.] // Int. Jnl. Lab. Hem. – 2016.-- № 38 (suppl.1). – P. 27–31.

10. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection / V. Pengo, A. Tripodi, G. Reber [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – № 7. – P. 1737–1740.

Надійшла 18.10.2017 року.

УДК 616.001.08:616.155.194.17+616-003.725

РЕАКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНУ ЕРИТРОЦИТІВ І КИСНЕВОТРАНСПОРТНОЇ ФУНКЦІЇ КРОВІ ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ ГІПОПЛАСТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

І.І. Лановенко, Г.П. Гашук

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

Резюме. В дослідях на щурах на моделі гемічної гіпоксії гіпопластичного генезу встановлено порушення кисневотransпортної функції (КТФ) крові (артеріальна і венозна гіпоксемія, зменшення доставки O_2 , метаболічний ацидоз) і зниження вмісту (в 1,29 рази) глутатіону (GSH) і активності (в 1,57 рази) глутатіонредуктази (GR) в еритроцитах крові. Стимуляція утворення GSH (за допомогою цистеаміну і глутаргіну) підвищує продукцію GSH, підвищує активність GR та відновлює КТФ крові; пригнічення утворення GSH (за допомогою діетилмалеату) призводить до поглиблення недостатності GSH і порушень КТФ