

Основы гемостаза

Е.Ю.Печёрина
Лаборатории

Центра иммунологии и репродукции

Июль 2022

Центр иммунологии и репродукции

Клинические случаи



- Юноша обратился с кровоточивостью во время чистки зубов...
- Женщина обратилась к акушеру-гинекологу с привычным невынашиванием беременности...
- Мужчина поступил с повторным венозным тромбозом...
- На консультацию обратилась женщина с вопросом о риске тромбоза в связи с отягощенным семейным анамнезом
- При обследовании для госпитализации у подростка выявлена тромбоцитопения

Функции системы гемостаза

- Сохранение жидкого состояния крови
- Остановка кровотечения
- Лизис тромба
- Другие функции в иммунной системе, воспалении, аутоиммунных реакциях и т.д.

Система гемостаза

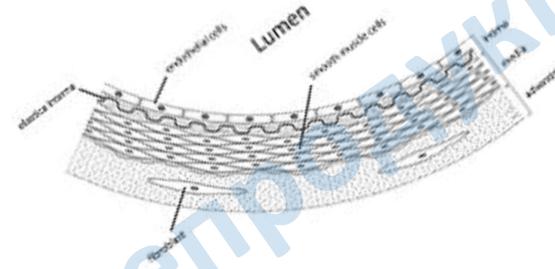
- *костный мозг, печень, селезенка, легкие, периферические образования: эндотелий сосудов, микрососудистое русло, клетки крови, тучные клетки.*
- *В костном мозге образуются тромбоциты, печень синтезирует сериновые протеазы – факторы свертывания крови и ферменты, участвующие в фибринолизе.*
- *Селезенка влияет на костномозговое кроветворение, тромбоцитопоз и выход клеток из костного мозга в периферическую кровь.*
- *Регулируется как местными механизмами – хемо- и барорецепторами сосудов, сердца, легких, так и органами центральной регуляции – вегетативной нервной системой, подкорковыми и корковыми отделами головного мозга.*

Система гемостаза

- Систему гемостаза условно подразделяют на сосудисто-тромбоцитарный и плазменный компоненты
 - Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен тромбоцитами, эндотелиальными клетками (ЭК) и гладкой мускулатурой сосудов.
 - Плазменный компонент включает систему коагуляции крови, антикоагулянтную, фибринолитическую (плазминовую) системы.

Эндотелий

- Эндотелий обладает низкой контактной активностью, несмачиваемостью. При механическом, химическом, токсическом повреждении сосудистой стенки происходит контактная активация гемостаза.
- Повреждающее воздействие на эндотелий усугубляют гипоксия, нарушение кислотно-основного состояния, лактацидоз, применение вазопрессорных препаратов, системная воспалительная реакция, сепсис; эндотелиопатия – повреждение клеток сосудистой стенки приводит к сладж-синдрому, нарушению микроциркуляции.



Антитромботический эффект эндотелия

- гепарансульфат – в комплексе с АТIII ингибирует факторы свертывания крови;
- гликозаминогликаны, обеспечивают отрицательный заряд эндотелия;
- эндотелиальный фактор релаксации— мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов;
- активаторы плазминогена (ТАП, УАП) - активируют процессы фибринолиза;
- ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), который, образуя комплекс с фактором Ха, инактивирует тканевой фактор (ТФ) за счёт взаимодействия с комплексом VIIIa + ТФ;
- тромбомодулин — мембранный рецепторный гликопротеин, который связывает и инактивирует тромбин, превращая его в активатор системы протеинов С и S (одной из главной противосвёртывающей системы);
- Простациклин - антагонист тромбоксана А2, снижает агрегацию тромбоцитов, вазодилататор, повышение антикоагулянтного действия гепарина;
- оксид азота (NO) — вазодилататор.

Снижение антитромботического эффекта

- Противотромботический потенциал сосудистой стенки существенно снижается при многих патологиях, среди которых
 - распространённый атеросклероз
 - экзо- и эндотоксикозы
 - сепсис
 - хронические воспалительные процессы
 - сахарный диабет I и II типа с развитием диабетической микроангиопатии
 - тяжёлые аутоиммунные патологии
 - антифосфолипидный синдром
 - гипергомоцистеинемия
- При этих состояниях эндотелий повреждается лейкоцитарными протеазами (трипсином, эластазой), медиаторами воспаления (интерлейкинами, лейкотриенами, провоспалительными цитокинами), бактериальными эндотоксинами, иммунными комплексами, антифосфолипидными антителами, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), холестерином, триглицеридами, гомоцистеином.

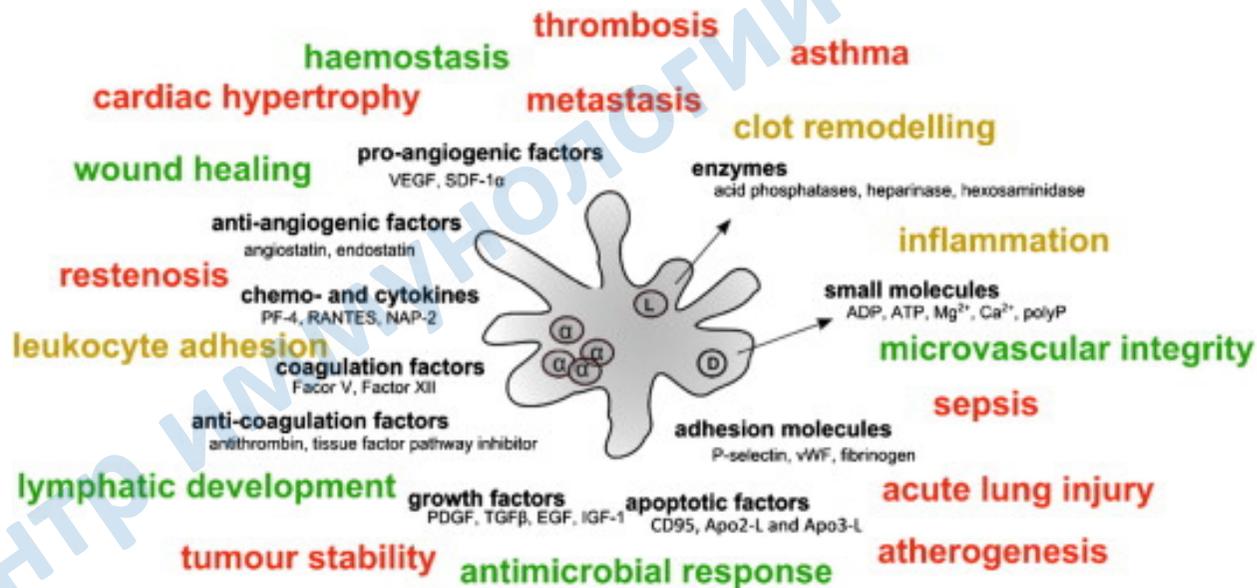
Прокоагулянтные субстанции

- **В ответ на повреждающее воздействие эндотелиоциты активно продуцируют прокоагулянтные субстанции:**
- *цитокины (фактор некроза опухоли -TNF, интерлейкин-1);*
- *фактор Виллебранда, тромбоксан A2, способствующие усилению адгезии и агрегации тромбоцитов;*
- *тканевой фактор (тканевой тромбопластин), запускающий процессы свёртывания крови посредством активизации факторов IX и X и синтеза протромбиназы;*
- *сериновые протеазы (факторы V, X, XI, XII), фибриноген;*
- *ингибиторы активации плазминогена 1-го и 2-го типов (ИАП-1, ИАП-2), подавляющие фибринолиз;*
- *эндотелин-1, вызывающий спазм гладкомышечных клеток сосудистой стенки и усиление агрегации тромбоцитов.*

В месте повреждения тканей возникает рефлекторная вазоконстрикция: гладкая мускулатура сосудов спазмируется под воздействием ряда биологически активных веществ, что приводит к кратковременному запустеванию капилляров и венул в месте повреждения. Тромбоциты перемещаются к сосудистой стенке и активируются P-селектином, который вырабатывается эндотелиоцитами. Именно поэтому в первые 10–15 секунд после травмы кровотечение отсутствует.

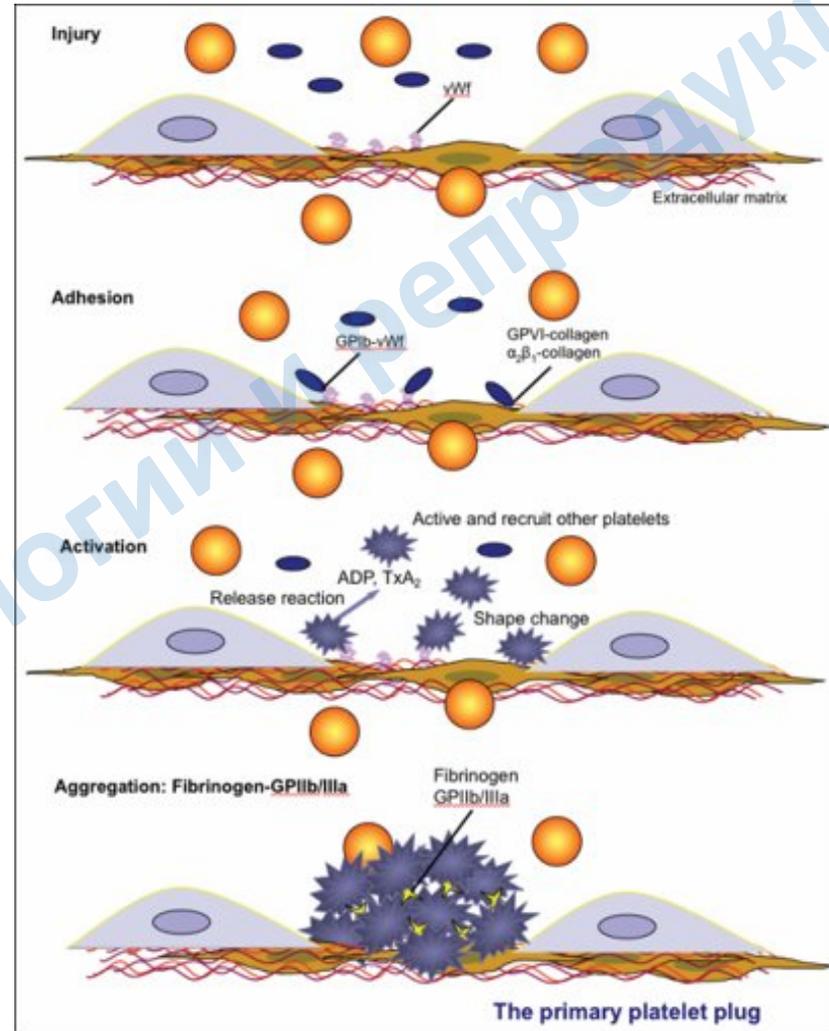
Тромбоциты

- способны прикрепляться к повреждённому эндотелию или к чужеродной поверхности — адгезивная функция;
- образуют тромбоцитарный тромб — несут агрегационную функцию. Процесс агрегации может быть обратимым и необратимым; в необратимую стадию тромбоциты лизируются, разрушаются, образуя единый клеточный конгломерат;
- осуществляют процессы репарации – заживления: тромбоциты синтезируют и выделяют ростовые тромбоцитарные факторы, которые стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и продукцию этими клетками коллагена и фиброзной ткани.



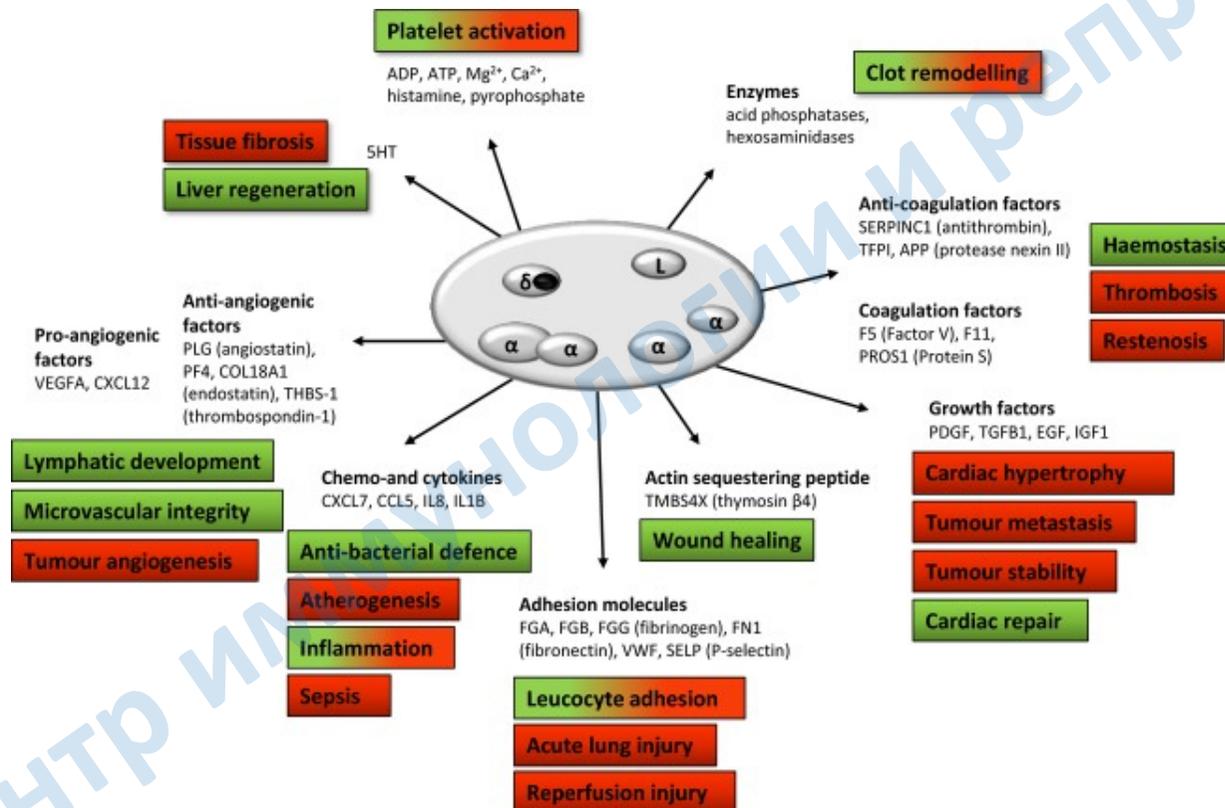
Активация тромбоцитов

- Обнажение субэндотелиальных структур приводит к адгезии тромбоцитов, опосредованной действием кофакторов — ионов Ca и фактора Виллебранда. **Контакт тромбоцитов с коллагеном субэндотелия и локально образующимся тромбином приводит к активации тромбоцитов и выработке тромбоцитарных факторов.**
- В результате адгезии тромбоциты активируются, содержимое гранул выходит в плазму, что приводит к необратимой агрегации тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов стимулируют катехоламины, серотонин, АДФ, тромбоксан A₂ (производное арахидоновой кислоты).



Тромбоцитарные факторы

- Тромбоцитарные факторы: тромбоксан A2, фибронектин, тромбоспондин, тромбоцитарный тромбопластин, антигепариновые факторы (тромбоцитарный фактор 4, тромбоглобулин), АДФ (фактор агрегации тромбоцитов), ингибитор активатора плазминогена-1 и др.

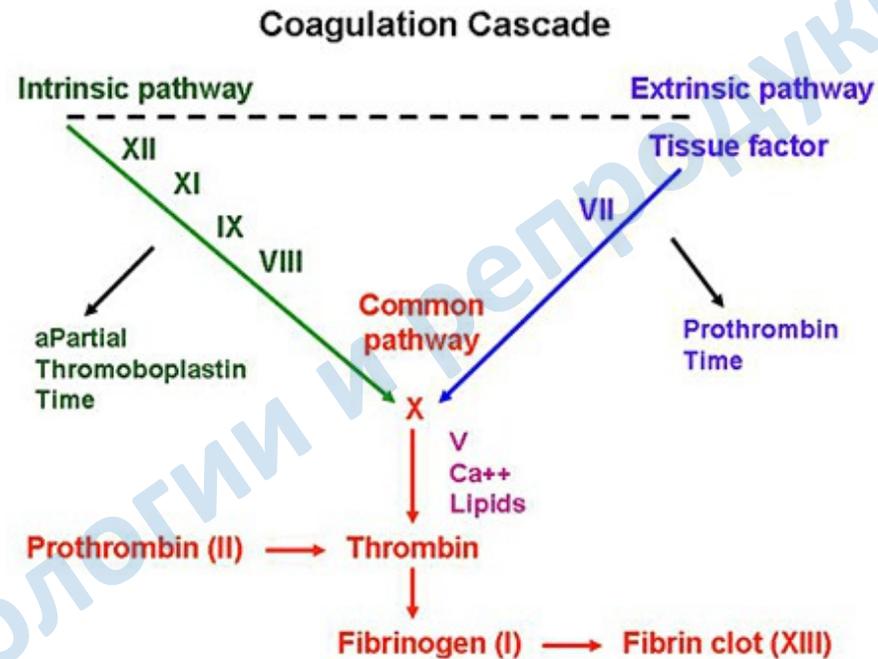


Гемостаз: каскадная модель

- <https://youtu.be/x8TLTTyyPfl>
- В соответствии с классической каскадной моделью свертывания крови плазменный (коагуляционный) гемостаз осуществляется последовательными взаимодействиями факторов свёртывания крови при участии субстратных белков и ионов кальция.
- В результате формируется фибриновый сгусток, который уплотняет тромб, закрепляет его в месте повреждения сосуда и способствует процессу репарации тканей.
- Регуляцию плазменного гемостаза осуществляют физиологические антикоагулянты и ингибиторы фибринолиза (ингибиторы плазминовой системы).

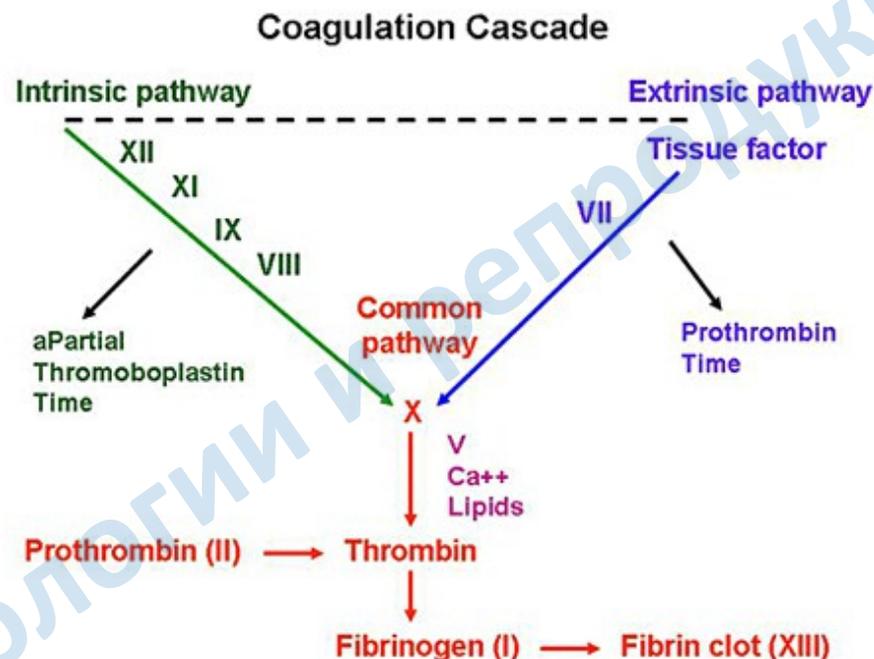
Внешний и внутренний пути

- Активация плазменного гемостаза посредством активации факторов свертывания происходит по внешнему и внутреннему пути.
- Тканевой фактор (ТФ) инициирует свёртывание крови по внешнему пути.
- Активация свёртывания крови по внутреннему пути обусловлена последовательным взаимодействием факторов XII, XI, IX, VIII.
- В процессе активации внешнего и внутреннего пути гемостаза образуется фактор Ха; далее свертывание крови проходит по общему пути, итогом которого является образование фибрина.



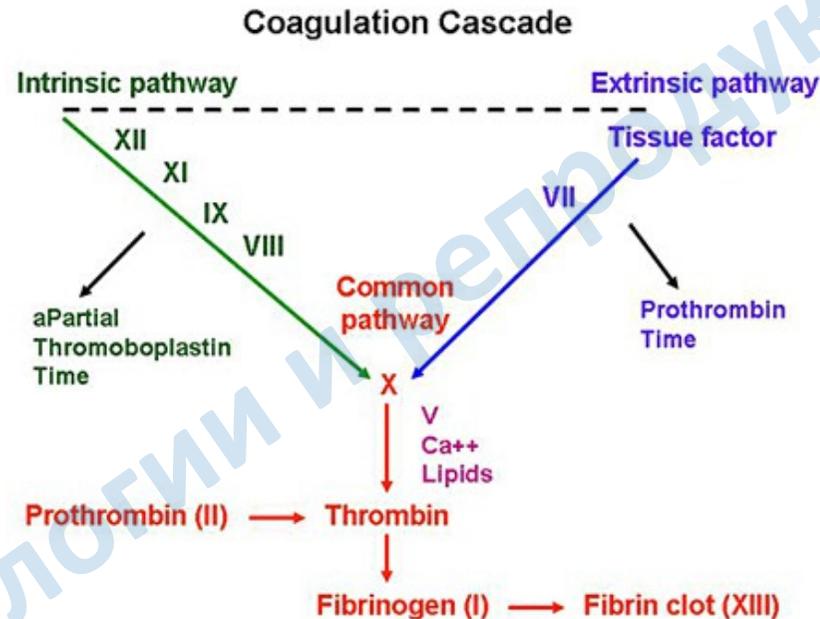
Протромбин-тромбин

- Переход неактивного фактора II — протромбина в активный фактор IIa — тромбин, активирующего синтез фибрина, происходит в присутствии протромбиназы - фактора Xa.
- Протромбин (фII) – витамин K-зависимый фактор свёртывания крови, синтезируется гепатоцитами.
- Протромбиназа расщепляет протромбин с образованием тромбина, который гидролизует фибриноген до фибрина, активирует тромбоциты, фибринолитическую систему, лейкоциты, вызывает миграцию лейкоцитов, регулирует тонус сосудов.



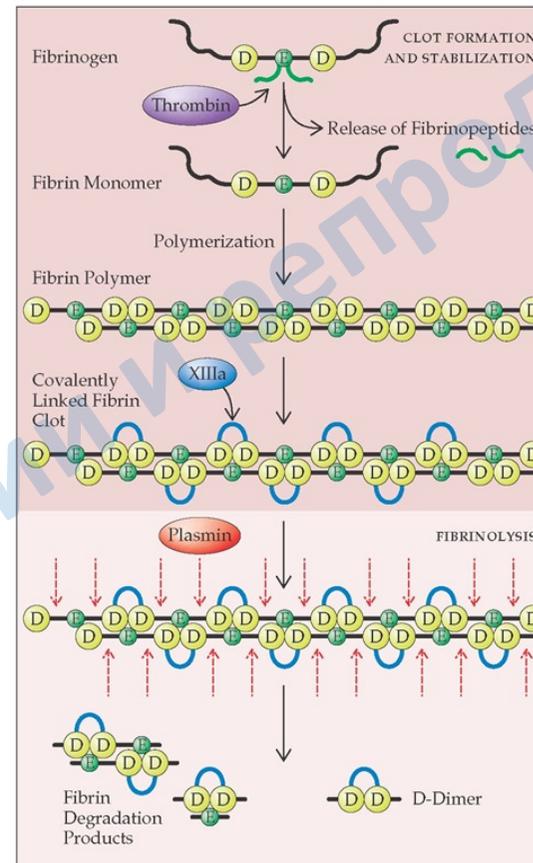
Фибриноген-фибрин

- Итогом активации факторов свертывания и запуска каскада последовательных реакций системы гемостаза является образование фибрина из фибриногена (фактора I) под воздействием тромбина (фактора IIa).
- Фибриноген — плазменный глобулин, состоящий из трёх пар полипептидных цепей, относящийся к белкам «острой фазы».
- Под воздействием тромбина от фибриногена отделяются фрагменты — фибринопептиды, вначале образуются мономеры и димеры фибрина (при обязательном участии ионов Ca^{2+}), затем — полимерное волокно фибрина, который стабилизируется XIII фактором; активацию фактора XIII инициирует тромбин в присутствии ионов Ca^{2+} .



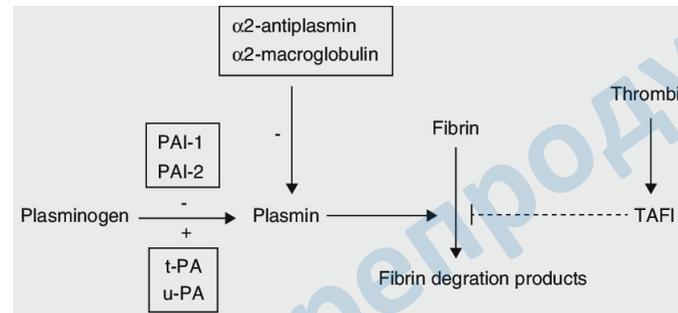
Фибринолиз

- Далее фибрин под воздействием плазмина, важнейшего фермента фибринолитической системы, лизируется до продуктов деградации фибрина (ПДФ, D-димер)



Компоненты системы фибринолиза

- Важнейший антитромботический механизм крови — система **фибринолиза**.
- Фибринолиз направлен на расщепление фибрина, удаление его из сосудистого русла, восстановление целостности сосудистой стенки и поддержание крови в жидком состоянии.
- Расщепление фибрина происходит под действием протеолитического фермента **плазмина**, который образуется из плазминогена, связанного с фибрином под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA), активизированных протеинов С и S, фактора XII, а также стрептокиназы (продуцируемой гемолитическим стрептококком), урокиназы (фермента мочевыделительной системы) и некоторых других факторов



• Ингибитор фибринолиза

- α 2-антиплазмин
- Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1)
- Ингибитор активатора плазминогена типа 2 (ИАП-2)

Циркулирующие в крови α 2-антиплазмин и ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, ИАП-2) ограничивают фибринолиз и препятствуют деградации фибриногена, подавляя активность плазмина и активатора плазминогена тканевого типа (t-PA).

Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) сопровождается высоким риском атеросклероза; синтез ИАП-1 усиливается липополисахаридами при эндотоксемии, провоспалительными цитокинами, тромбином.

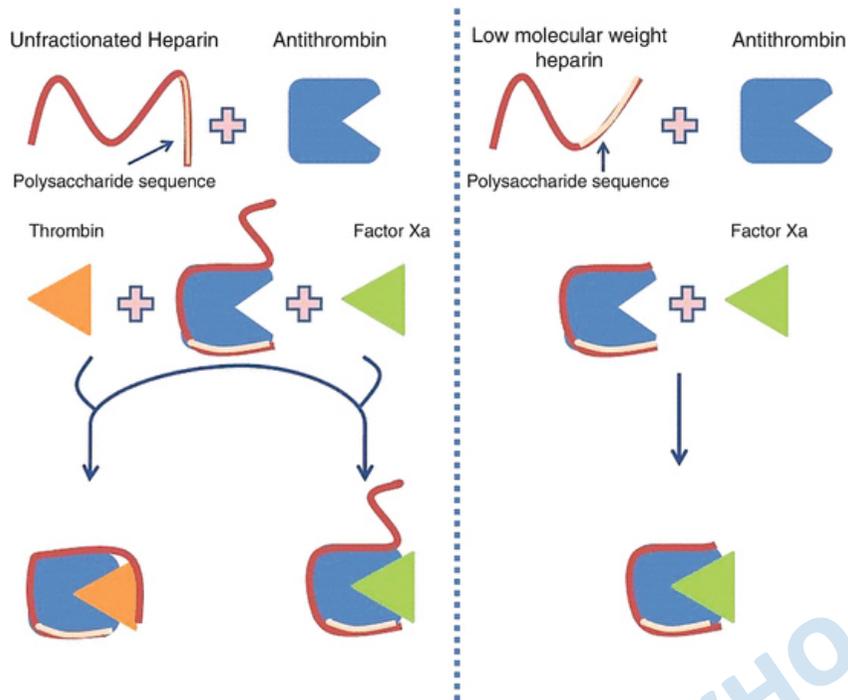
ИАП-2 синтезируется клетками плаценты и служит важнейшим ингибитором t-PA, особенно в конце беременности.

Снижение активности фибринолиза возможно вследствие нарушения синтеза активаторов плазминогена, повышения содержания ингибиторов фибринолиза, снижения концентрации плазминогена, что сопровождается многими патологическими состояниями, в том числе ДВС-синдром.

Антикоагулянты

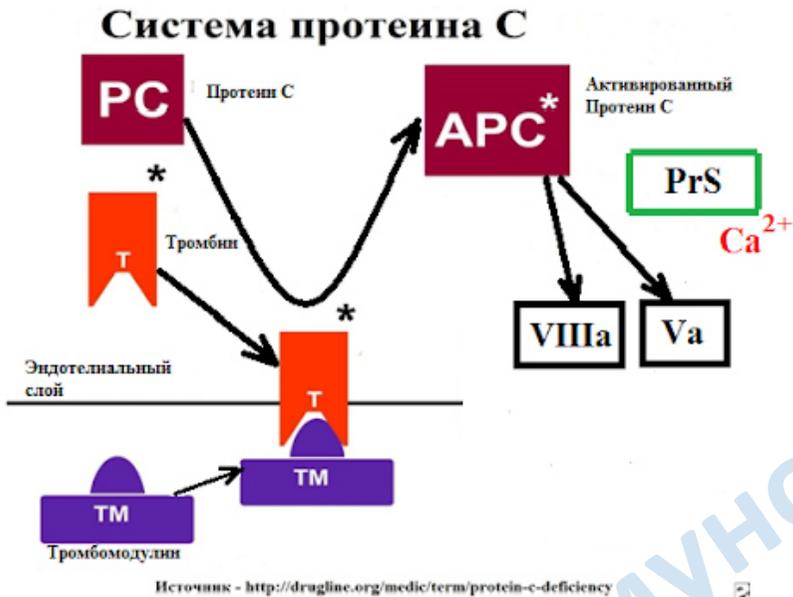
- Физиологические антикоагулянты контролируют процессы свёртывания крови и препятствуют чрезмерному тромбообразованию.
- **Первичные антикоагулянты** (АТ III, протеины С, S и другие) синтезируются в печени, сосудистом эндотелии, постоянно присутствуют в сосудистом русле. На долю АТ III приходится до 80% всей антикоагуляционной активности крови; повышение уровня физиологических антикоагулянтов никогда не приводит в кровотечениям, в то время как снижение существенно повышает риск тромбозов.
- **Вторичные антикоагулянты** образуются в процессе свёртывания крови и фибринолиза. К ним относят:
 - *антитромбин-1, который активно связывает на своей поверхности свободные молекулы тромбина, инактивируя их;*
 - *продукты деградации фибрина, фибриногена, растворимые комплексы фибрин-мономеров. В норме их содержание минимально. При патологии содержание этих продуктов резко возрастает, происходит ингибирование активации фактора IXa, образования фибрина и агрегации тромбоцитов, что может привести к гипокоагуляции;*
 - *дериваты факторов Va, VIIIa, которые также инактивируют тромбин.*

Антитромбин III



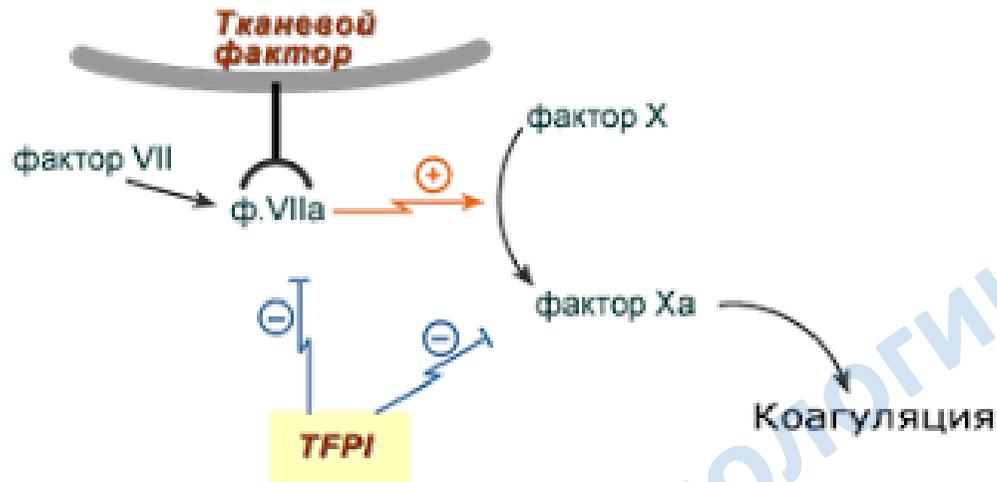
При самостоятельном воздействии инактивация тромбина протекает медленно, по нарастающей. При наличии гепарина процесс инактивации развертывается очень быстро. Поэтому антитромбин III называют плазменным кофактором гепарина. Но в случае значительного снижения уровня антитромбина III гепарин почти не оказывает своего антикоагулянтного действия.

Протеин С



- Функционирует в качестве кофактора в процессе активации протеина С тромбином. Тромбомодулин, находясь на мембране эндотелиальных клеток, связывает молекулу тромбина из крови. При этом образовавшийся комплекс тысячекратно ускоряет активацию протеина С. Более того, связанный тромбин исключается из системы свёртывания крови.

Ингибитор пути тканевого фактора, TFPI



ингибитор внешнего пути свёртывания (TFPI) является эндогенным ингибитором протеаз, который регулирует инициацию внешнего пути свертывания, осуществляя фактор Xa-опосредованное обратное ингибирование каталитического комплекса тканевой фактор/фактор VIIa (TF/FVIIa).

Что ещё влияет на свертывание крови

- Взаимодействие факторов свёртывания между собой и с физиологическими антикоагулянтами происходит на фосфолипидных матрицах. Наибольшей прокоагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфатидилхолин, фосфатидилсерин или фосфатидилэтаноламин. Для запуска процесса свертывания крови необходим выход фосфолипидов из клеток, что происходит при повреждении клеточных мембран и/или активации тромбоцитов.
- Почти все факторы свертывания синтезируются гепатоцитами, таким образом любое тяжелое заболевание печени, механическая желтуха, печеночно-клеточная недостаточность, солидные опухоли, множественные метастазы приводят к дефициту факторов и геморрагиям.
- Кроме этого, для активизации факторов VII, IX, X, II, протеинов C, S необходимо присутствие витамина K: для конечного превращения в функционально активную форму эти факторы подвергаются карбоксилированию витамин K-зависимой карбоксилазой. Соответственно, дефицит витамина K нарушает синтез перечисленных факторов свёртывания, что также становится причиной геморрагических осложнений. Дефицит витамина K развивается на фоне нарушения всасываемости в тонком кишечнике и приёма антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору, которая продуцирует витамин K.
- Ряд медикаментов, в частности непрямые антикоагулянты (варфарин), конкурентно нарушают карбоксилирование, в кровь поступают функционально инертные, некарбоксилированные предшественники факторов VII, IX, X, II.

Каскадно-клеточная модель

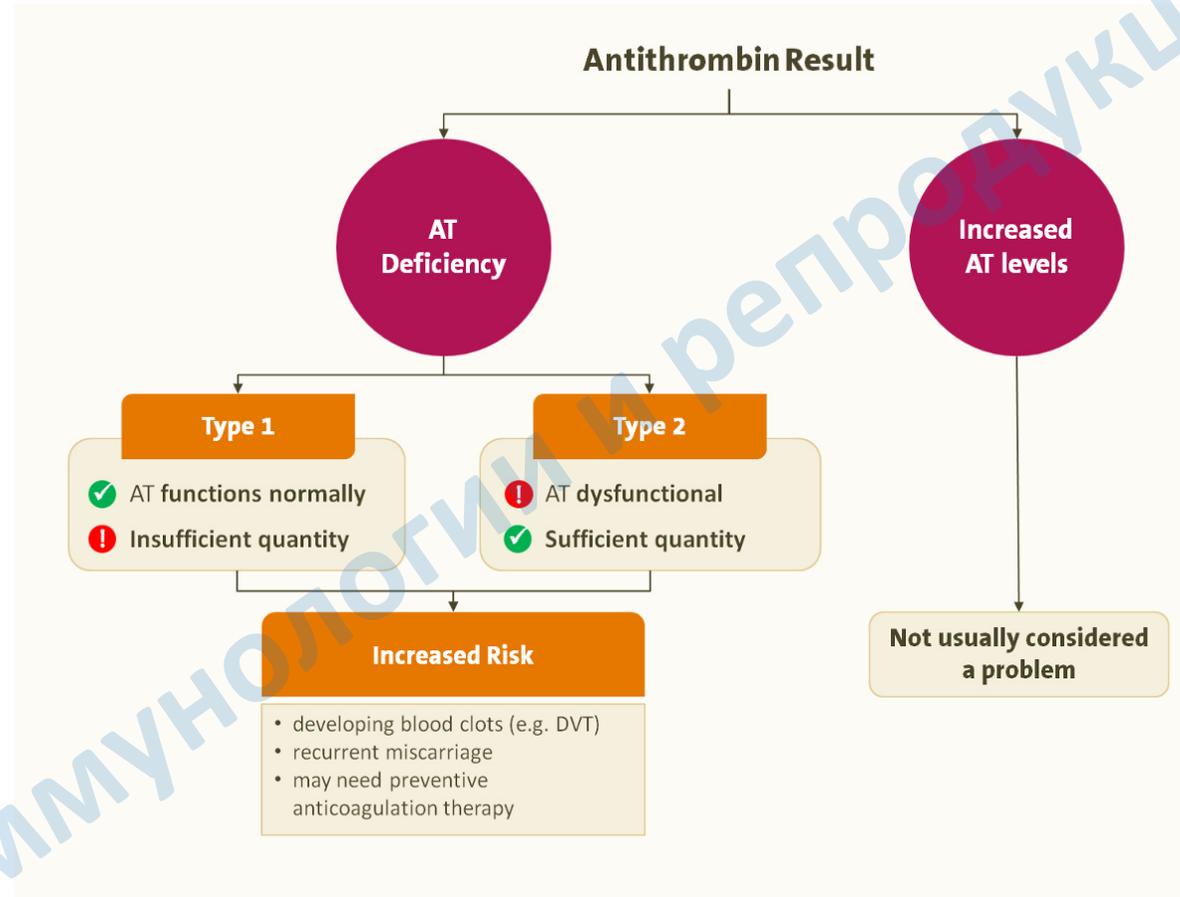
- Классическая каскадная модель гемостаза дает четкое представление о механизме свертывания крови и позволяет оценить процесс лабораторными методами: протромбиновое время (ПТВ) отображает активность внешнего пути, АЧТВ – внутреннего. Но каскадная модель свертывания в отличие от современной, «клеточной» модели не учитывает вклад в гемостаз клеток крови, сосудистой стенки.
- В соответствии с каскадно-клеточной моделью весь процесс свертывания крови представлен общим механизмом, который условно делят на три фазы:
 - фаза инициации – начало процесса свертывания крови на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор;
 - фаза усиления – увеличение прокоагулянтной активности тромбином, который образуется на клетках, содержащих тканевой тромбопластин;
 - фаза распространения - интенсивное «взрывное» образование тромбина на поверхности тромбоцитов ю

Патология системы гемостаза

- Тромбозы и тромбофилии
 - Врожденные
 - Приобретенные
- Кровотечения или геморрагии
- Смешанный тип (ДВС-синдром)

Врожденные тромбофилии

- Дефект в каком-либо звене гемостаза: дефицит антитромбина III, первичная гиперпродукция фактора Виллебранда, резистентность активированного V фактора к протеину С и другие.



Приобретенные тромбофилии

- Чаще в нескольких звеньях (дефицит антитромбина III, протеина С и повышение уровня факторов VIII, I, XI или снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки и повышение активности фактора Виллебранда)
- Факторы риска: послеоперационный период, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, заболевания крови, беременность и другие

Геморрагические синдромы

- Нарушение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза
- Нарушение коагуляции
- Нарушения антикоагулянтной функции и фибринолиза

Нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

- Изменение количества тромбоцитов
 - Иммунная тромбоцитопения
 - Тромбоцитопеническая пурпура
 - Гемолитико-уремический синдром
- Нарушение адгезии и агрегации тромбоцитов
 - тромбоцитов (болезнь Виллебранда,
 - тромбоцитопатия Бернара-Сулье (дефицит GPIb-IX-V); тромбастения Гланцмана (дефицит α IIb β 3), передозировка антиагрегантов);
- Аномалии сосудистой стенки: врожденные (телеангиэктазии) и приобретенные - инфекционного, иммунного или инфекционно-иммунного генеза (болезнь Шенлейна-Геноха).

Нарушения коагуляции

- Дефицит прокоагулянтов врожденный
 - Гемофилия А обусловлена дефицитом фактора VIII
 - Гемофилия В - дефицитом фактора IX
 - Нарушения синтеза фибриногена
- Дефицит прокоагулянтов приобретенный (нарушение синтеза прокоагулянтов группы протромбина при патологии печени)

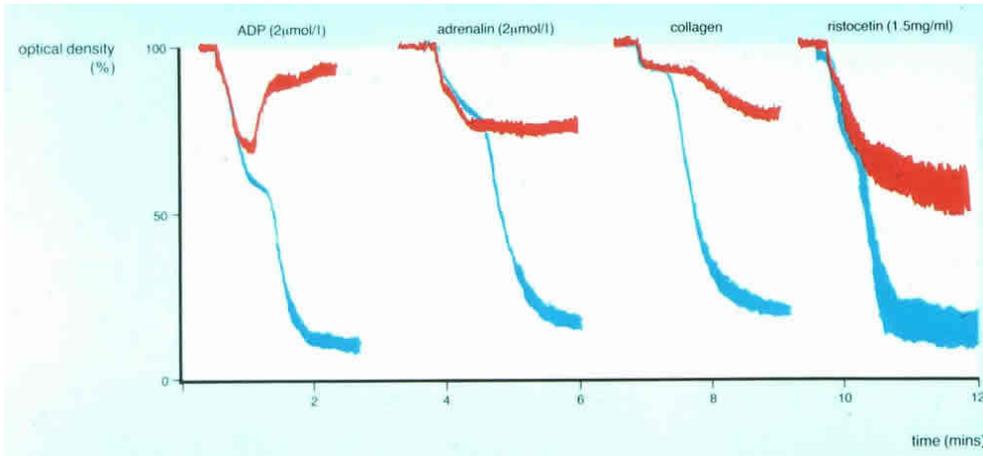
Нарушения антикоагулянтной функции и фибринолиза

- Врожденного характера - первичный гиперфибринолиз;
- Приобретенного характера - передозировка антикоагулянтов и/или фибринолитических препаратов.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

- О повреждении эндотелия можно судить по повышению содержания в плазме фактора Виллебранда, тромбомодулина и ингибитора ТАП (t-РА).
- Тромбоцитопения (общий анализ крови)
- Исследование агрегации тромбоцитов
- Скрининговые методы оценки
 - Время кровотечения

Агрегация тромбоцитов



Disorder	Characteristic Findings on LTA
Glanzmann's Thrombasthenia OR Afibrinogenaemia	Absent or markedly impaired aggregation to all agonists except Ristocetin. Ristocetin-induced agglutination shows only primary wave - aggregation cannot occur because fibrinogen cannot bind. Afibrinogenaemia gives similar results.
Bernard Soulier Syndrome OR Von Willebrand Disease	Absent or markedly reduced platelet agglutination with Ristocetin.
Storage Pool Disorder OR Platelet Release Defect	Primary aggregation only with ADP, adrenaline and collagen and only partial agglutination with Ristocetin suggesting a failure of granule release or a deficiency of platelet granules.

Aspirin [or defects in the COX pathway]	Absent aggregation to Arachidonic acid. Primary wave aggregation only with ADP. Decreased or absent aggregation with collagen.
Clopidogrel	Absent aggregation with ADP
2B VWD/Platelet-type [pseudo]VWD	Agglutination with low dose Ristocetin e.g. 0.5 mg/mL.

Центр Иммунологии и Репродукции

Скрининговые тесты свертывания

- АЧТВ
- Протромбиновое время
- Тромбиновое время
- Скрининговые методы оценки
 - Время свертывания

Abnormal PT and/or aPTT

Prolonged Prothrombin Time (PT)

- 1. Acquired deficiency of FVII**
 - a. Early warfarin therapy
 - b. Early vitamin K deficiency
 - c. Early liver disease
- 2. Drugs**
 - a. Direct Xa inhibitors
 - i. Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (typically prolong aPTT)
- 3. Congenital deficiency of FVII**
- 4. Specific inhibitors to FVII (exceptionally rare)**

Prolonged activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

- 1. Therapeutic unfractionated heparin**
 - i. Other anticoagulants may prolong the aPTT alone but typically prolong PT too
- 2. Nonspecific inhibitors**
 - i. e.g. antiphospholipid antibodies
- 3. Congenital intrinsic coagulation factors deficiencies:**
 - i. Contact pathway factors (prekallikrein, kallikrein, HMWK), FXII, FXI, FIX, FVIII
- 4. Specific inhibitors to one factor**
 - i. e.g. FVIII antibody

📍 @Jcortezaguerr

Prolonged PT and aPTT

- 1. Pre-analytical cause**
 - i. e.g. heparin contamination, under filling of tube
- 2. Drugs**
 - a. Direct or indirect inhibitory drugs
 - i. e.g. direct thrombin inhibitors, heparin
 - b. Supratherapeutic warfarin effect
 - i. FII, FVII, FIX, FX <30%
- 3. Inhibitors**
 - a. Nonspecific inhibitor
 - i. e.g. antiphospholipid antibodies
 - b. Specific inhibitors to the common pathways (rare)
- 4. Decreased factor synthesis**
 - a. Congenital deficiency
 - b. Reduced liver synthesis
 - i. Impaired production FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII, dysfibrinogenemia
 - c. Severe vitamin K deficiency (decreased FII, FVII, FIX, FX)
- 5. Factor consumption or binding**
 - a. Massive hemorrhage
 - b. Disseminated intravascular coagulation (DIC)
 - c. Factor X deficiency associated with systemic amyloidosis

From: An illustrated review of bleeding assessment tools and common coagulation tests: ILLUSTRATED REVIEW



Центр гематологии и гемостаза

Антикоагулянты

- Антитромбин III
- Протеин С
- Протеин S

Центр иммунологии и репродукции

Фибринолиз

- Доказательства расщепления фибрина, такие как повышенные уровни D-димера и FDP.
- Повышение D-димера означает, что тромбин имеет протеолизированный фибриноген с образованием фибрина, который был сшит активированным тромбином фактором XIIIa. Когда фибрин становится сшитым нерастворимым, образуется уникальный D-D-домен неопитопа. Этот сшитый нерастворимый фибрин затем протеолизуется уникальным образом плазмином для высвобождения растворимого D-D-димера. Таким образом, D-димер измеряет предшествующее образование тромбина и плазмينا. С другой стороны, FDP только сообщают, что плазмин образовался и расщепляет растворимый фибриноген, фибрин или нерастворимый сшитый фибрин.
- активаторов фибринолиза (включая ф. XII и прекалликреин);
- ингибиторов активаторов фибринолиза

Тромбоэластограмма

THROMBOELASTOGRAPHY (TEG) by Nick Mark MD

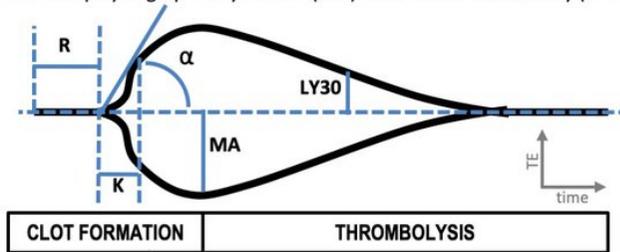
ONE
onepagericu.com
@nickmark

Link to the most current version →



General Principle

- A small cuvette is rotated to simulate sluggish venous flow and stimulate clot formation.
- The resistance to rotation due to the mass of the clot is measured, which allows the kinetics of clot formation to be assessed.
- This provides information about clot formation and breakdown, and also reflects problems with coagulation cascade and platelet function.
- This is displayed graphically as time (min) versus thromboelasticity (in mm).



Explaining the numbers

- **R - reaction time** - latency until clot formation begins as defined by an amplitude of 2 mm (normal 3-9 min)
- **K - K value** - time from the end of R until the clot reaches 20mm – reflects speed of initial clot formation (normal 0.5 to 3 min)
- **α - alpha angle** - the angle tangent to the curve at K (normal 54-80 degrees)
- **MA - maximum amplitude** - reflects total clot strength (normal 51-78 mm)
- **Lysis time (LY30)** - % lysis after 30 min - reflects the fibrinolysis stage of clot development (normal 0-9%)

TEG guided resuscitation protocols

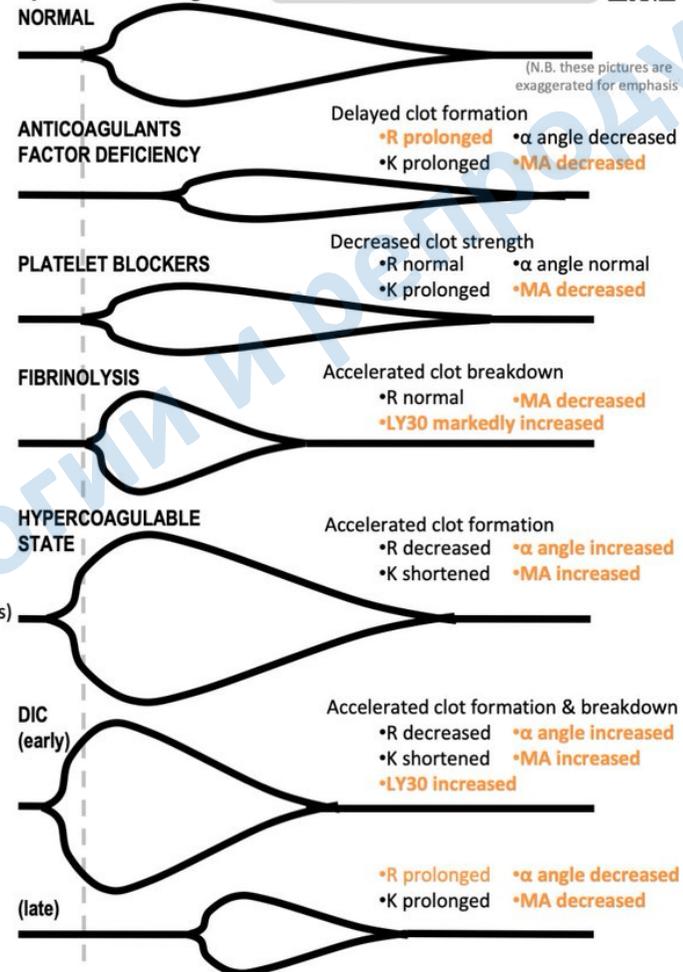
Advantage: Results available promptly: K, R within 5 minutes, MA and α-angle within 15 minutes, and LY30 within 45 minutes.

What do do?

- Increased R time => FFP
- Decreased α angle => cryoprecipitate
- Decreased MA => platelets (consider DDAVP)
- Fibrinolysis => tranexamic acid (or aminocaproic acid)

v1.0 (2020-04-01)

Specific Pathologies



Уточняющие тесты

- Определение компонентов системы свертывания (ФVII, ФVIII, резистентности ФV к протеину С;
- наличие антифосфолипидных антител;
- компонентов системы противосвертывания (аТ III, Пр С и S, ГК II);
- маркеров активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина и фактора 4).
- измерение маркеров активации, которые высвобождаются при превращении зимогена фактора свертывания в активную протеазу, такую как активационный фрагмент протромбина F1 + 2 (F1 + 2).
- Сывороточные уровни тромбомодулина - маркера повреждения эндотелиальных клеток
- Были разработаны лабораторные анализы, направленные на дифференциацию сшитого фибрина, фибриногена и растворимого фибрина, но они обычно недоступны для клинициста.

Спасибо за внимание!



**KATHERINEP
ECHYORINA**

Печёрина Екатерина
Юрьевна
Лаборатории ЦИР

Центр иммунологии и репродукции