СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Д.мед.н., проф., Натрус Лариса Валентиновна

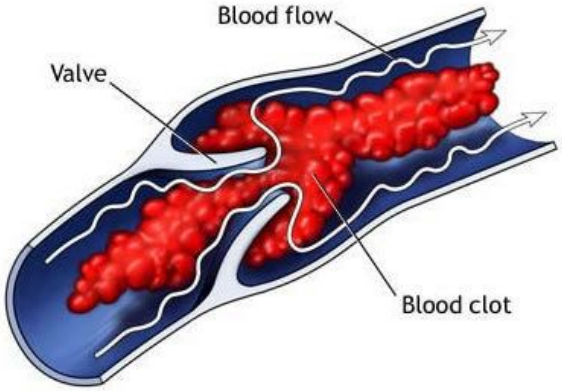
Врождённые нарушения гемостаза

- Нарушения функции:
  - сосудов
  - тромбоцитов
  - факторов свёртывания

Приобретённые нарушения

- Лек. препараты
- Травма
- Массивная раневая поверхность
- Гипотермия
- Гемодилюция

Экхимоз Петехии



Триада Вирхова

- снижение скорости кровотока
- повреждения сосудистой стенки
- состояние гиперкоагуляции

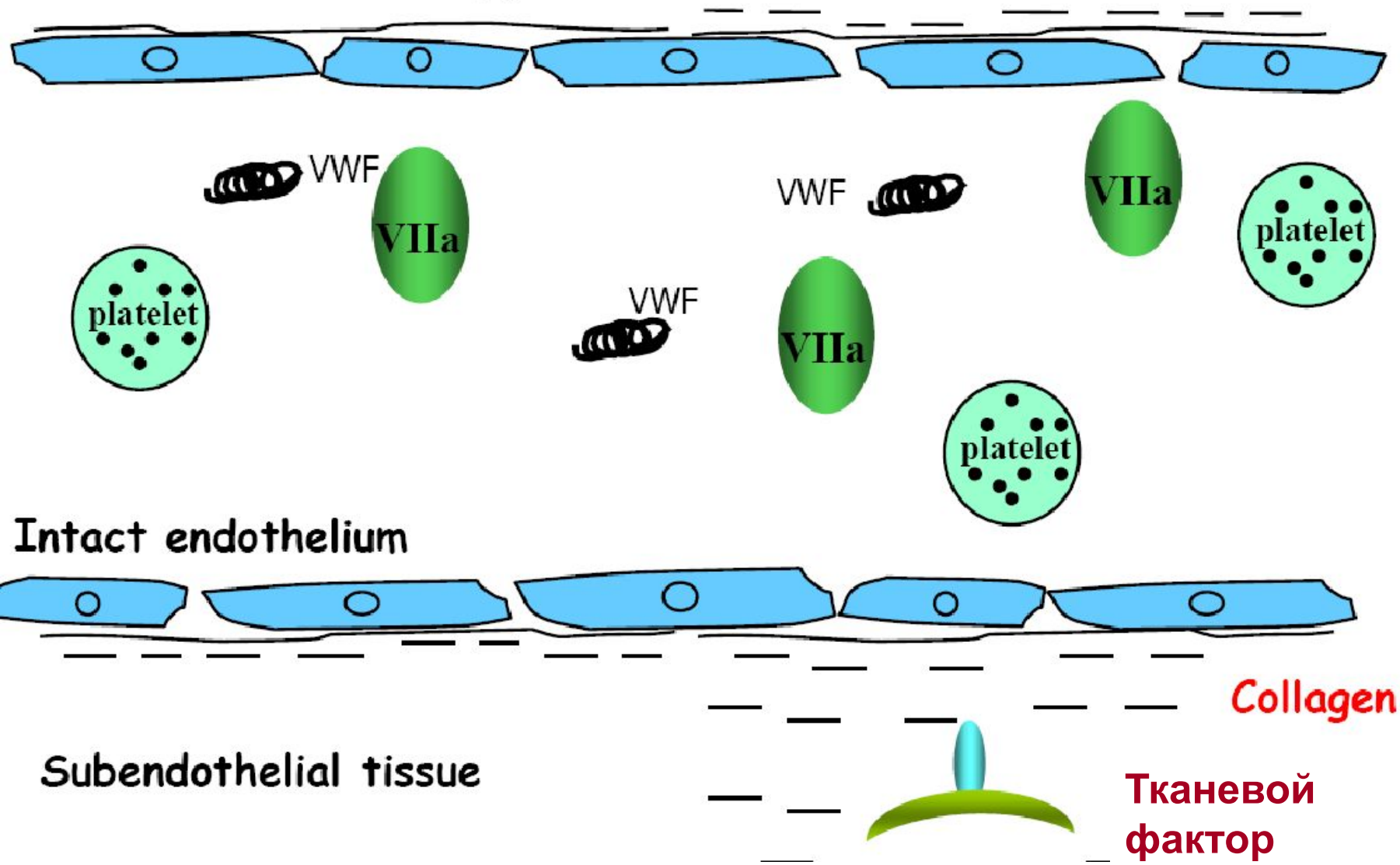
Открывающиеся возможности при исследовании системы гемостаза

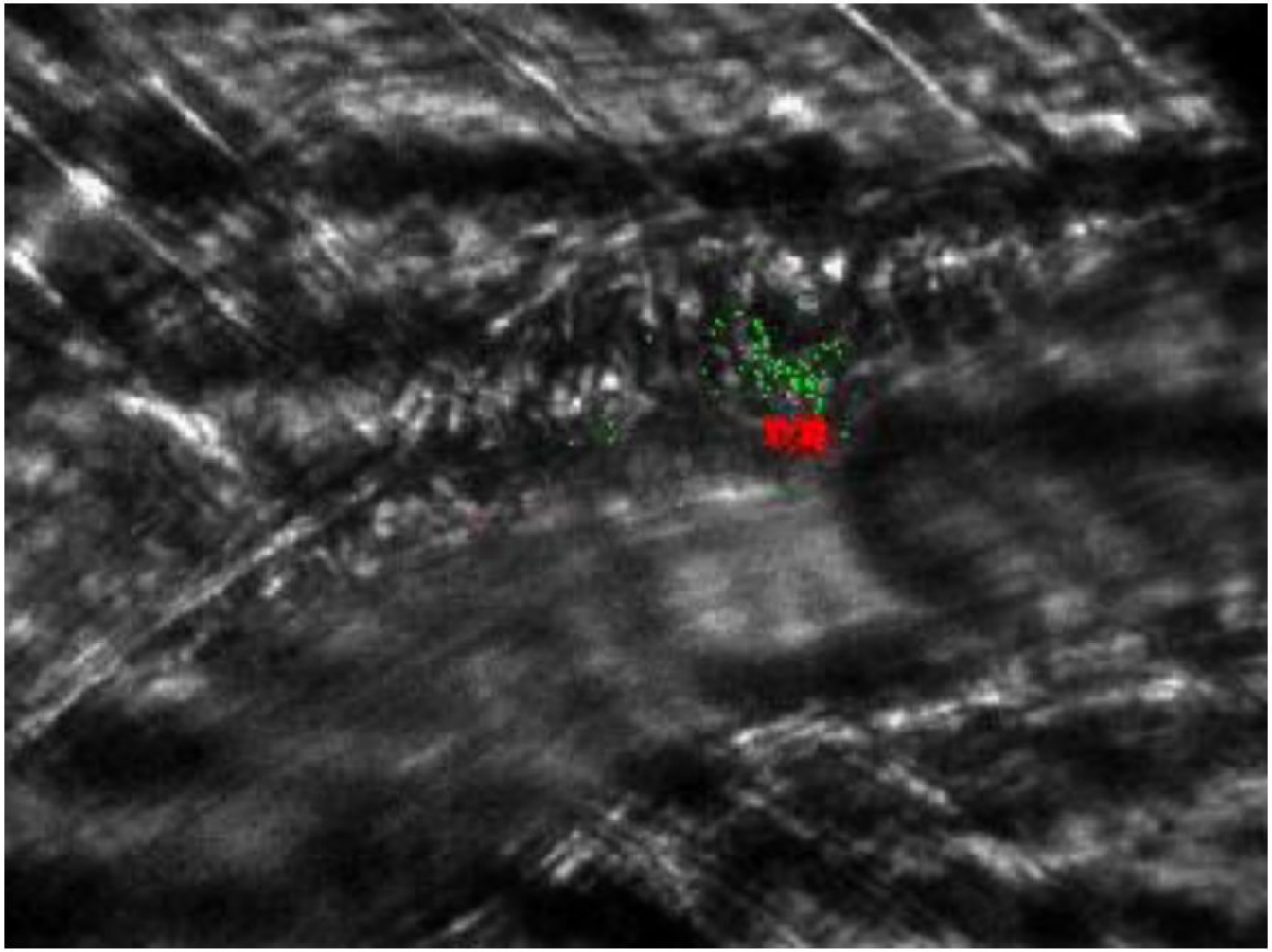
- Предупреждение послеоперационных кровотечений и тромбоэмболической болезни.
- Снижение летальности при критических состояниях, протекающих с ДВС-синдромом.
- Лечение привычного невынашивания беременности
- Определение причин кровотечений или тромбозов, подбор специфических медикаментов и их дозировок для профилактики этих осложнений.
- Обеспечение принципов контролируемой терапии антикоагулянтами, тромболитиками, факторами заместительной терапии и др.

Почему кровь в интактном сосуде не свёртывается?

- Факторы свёртывания циркулируют в неактивной форме
- Эндотелий предотвращает контакт инициаторов с тромбогенным **Тканевым фактором** и коллагеном
- Быстрый поток крови удаляет активированные факторы для их дальнейшей инактивации в печени

Система гемостаза в покое: инициаторы и кофакторы отделены интактным эндотелием





Celi 2003

тромбоциты

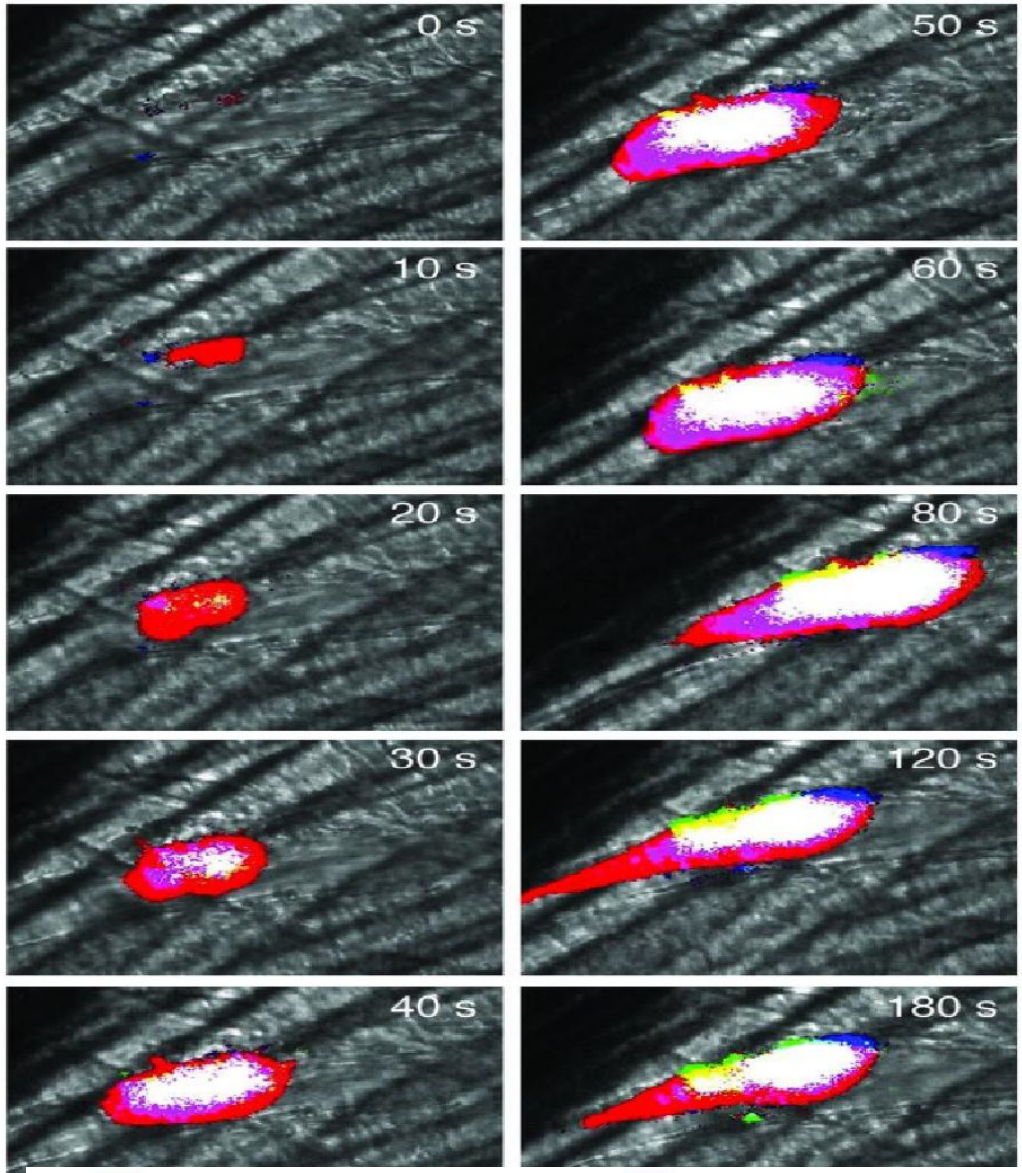
Тканевой фактор (ТФ)

Фибрин +ТФ

Фибрин

Тромбоциты + фибрин

Тромбоциты + ТФ+ фибрин



тромбоциты

Фибрин +ТФ

Тромбоциты + фибрин

Тканевой фактор (ТФ)

Фибрин

Тромбоциты + ТФ+ фибрин

ЭТАПЫ ГЕМОСТАЗА

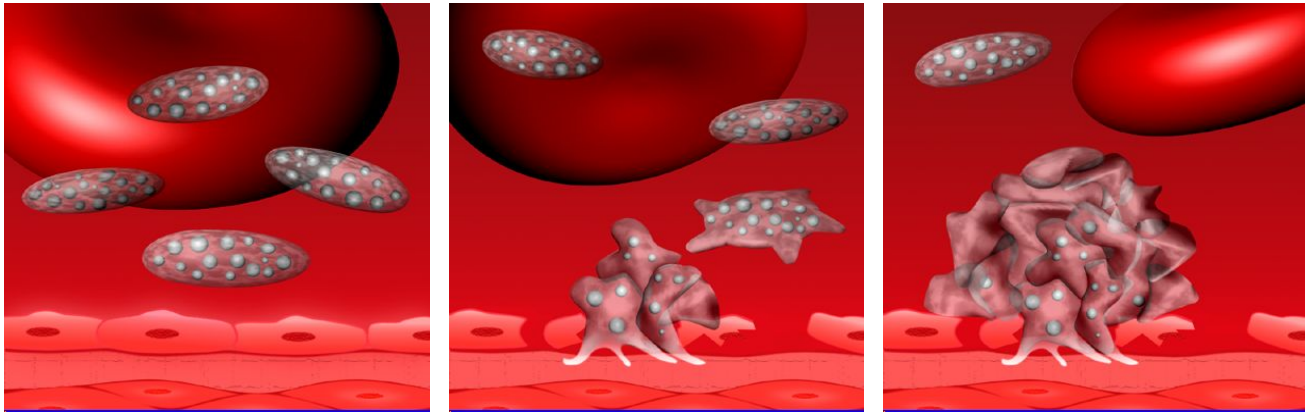
1. **Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) гемостаз.**

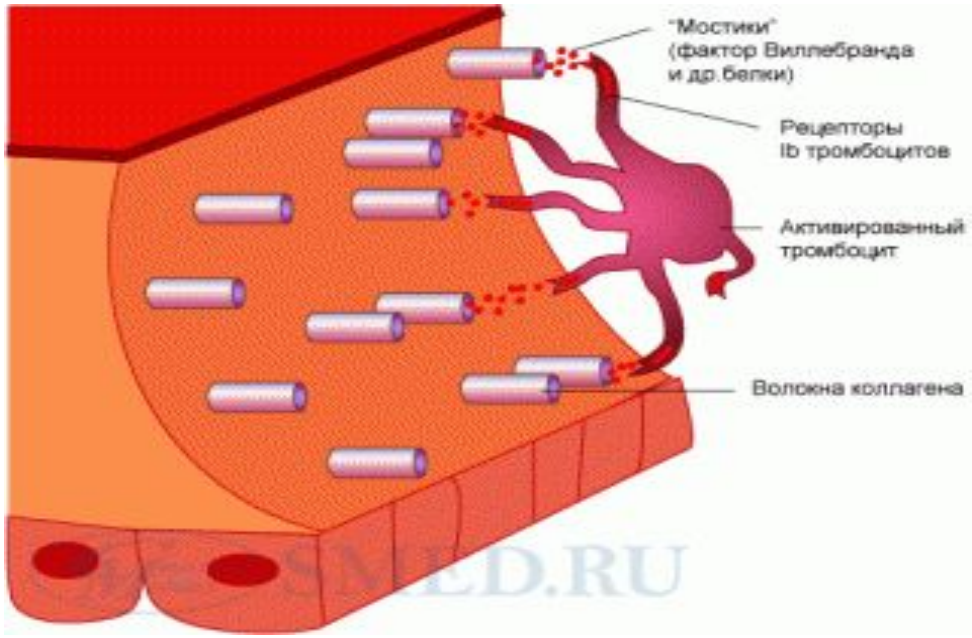
2. **Коагуляционный (плазменный, макроциркуляторный) гемостаз.**

---

3. **Фибринолиз, регенерация тканей**

Адгезия и активация тромбоцитов





Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

Первичный(=микроциркуляторный = тромбоцитарно- сосудистый) гемостаз

Повреждение сосуда

Тромбопластин

ТКАНЕВОЙ ФАКТОР (фактор III)

Активация и запуск плазменного гемостаза

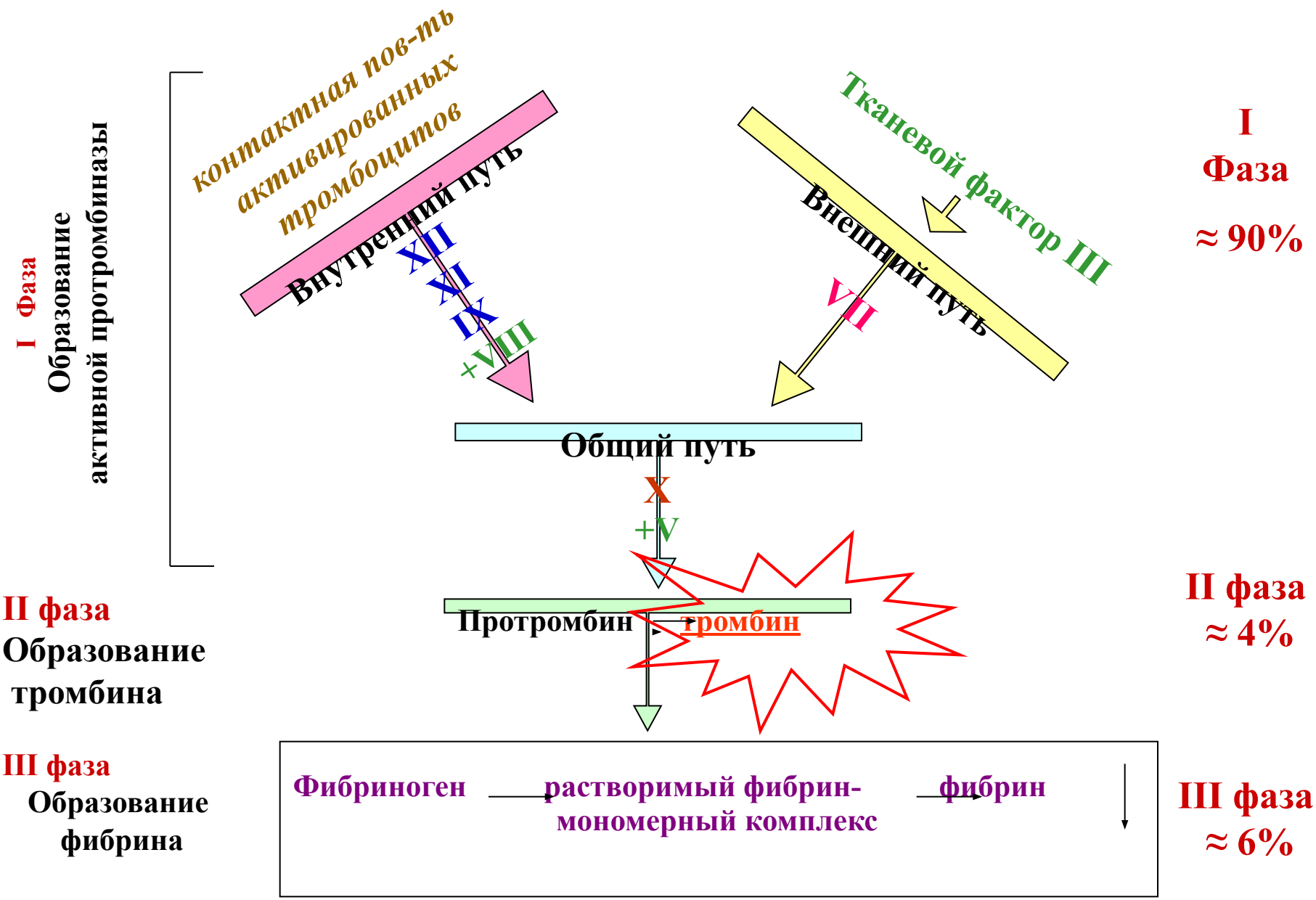
Адгезия и агрегация тромбоцитов

Образование тромбоцитарного сгустка

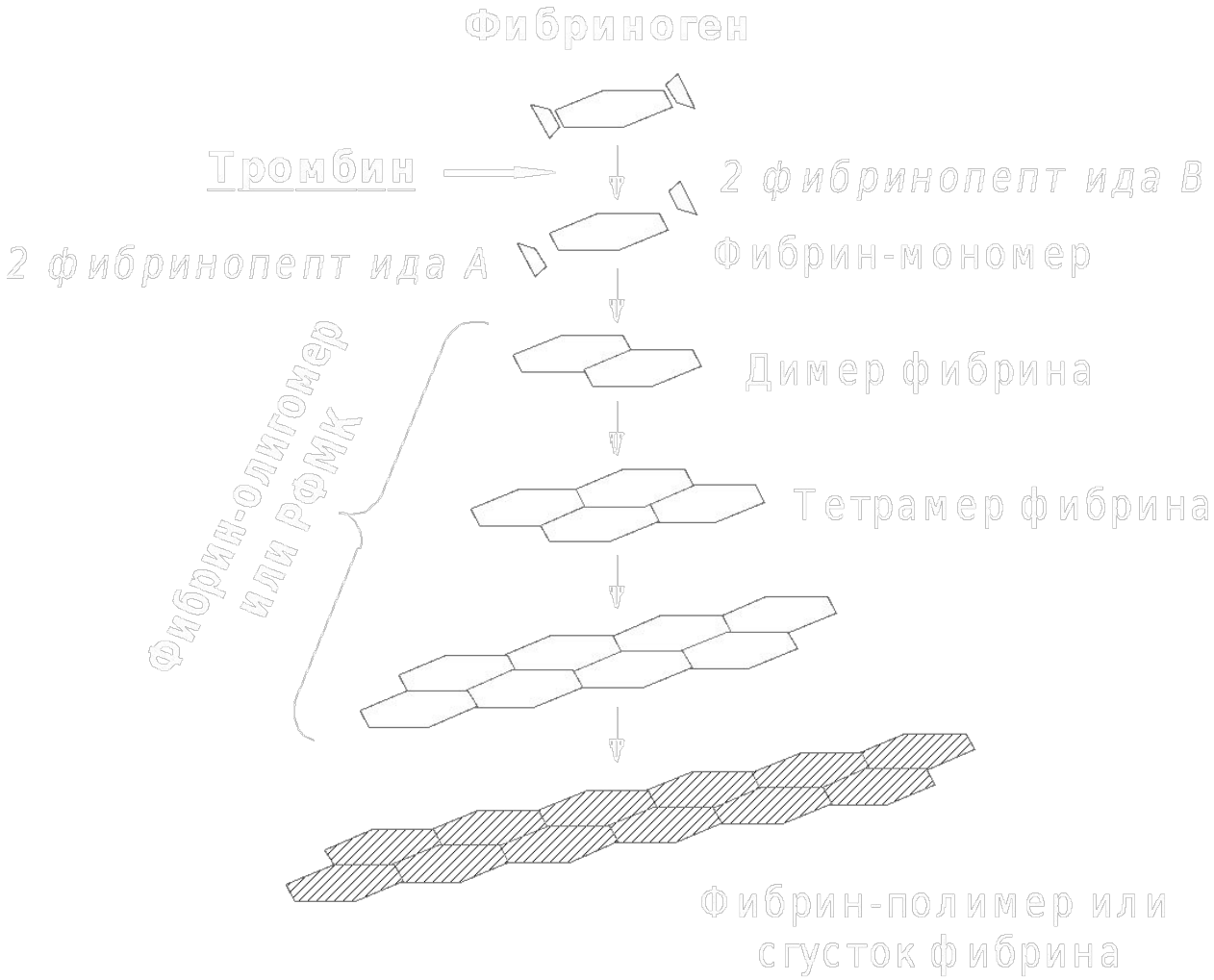
Представление о механизмах гемостаза

- «Классическая» теория – внешний и внутренний путь – 1969 г.

Вторичный (макроциркуляторный = плазменный = коагуляционный) гемостаз



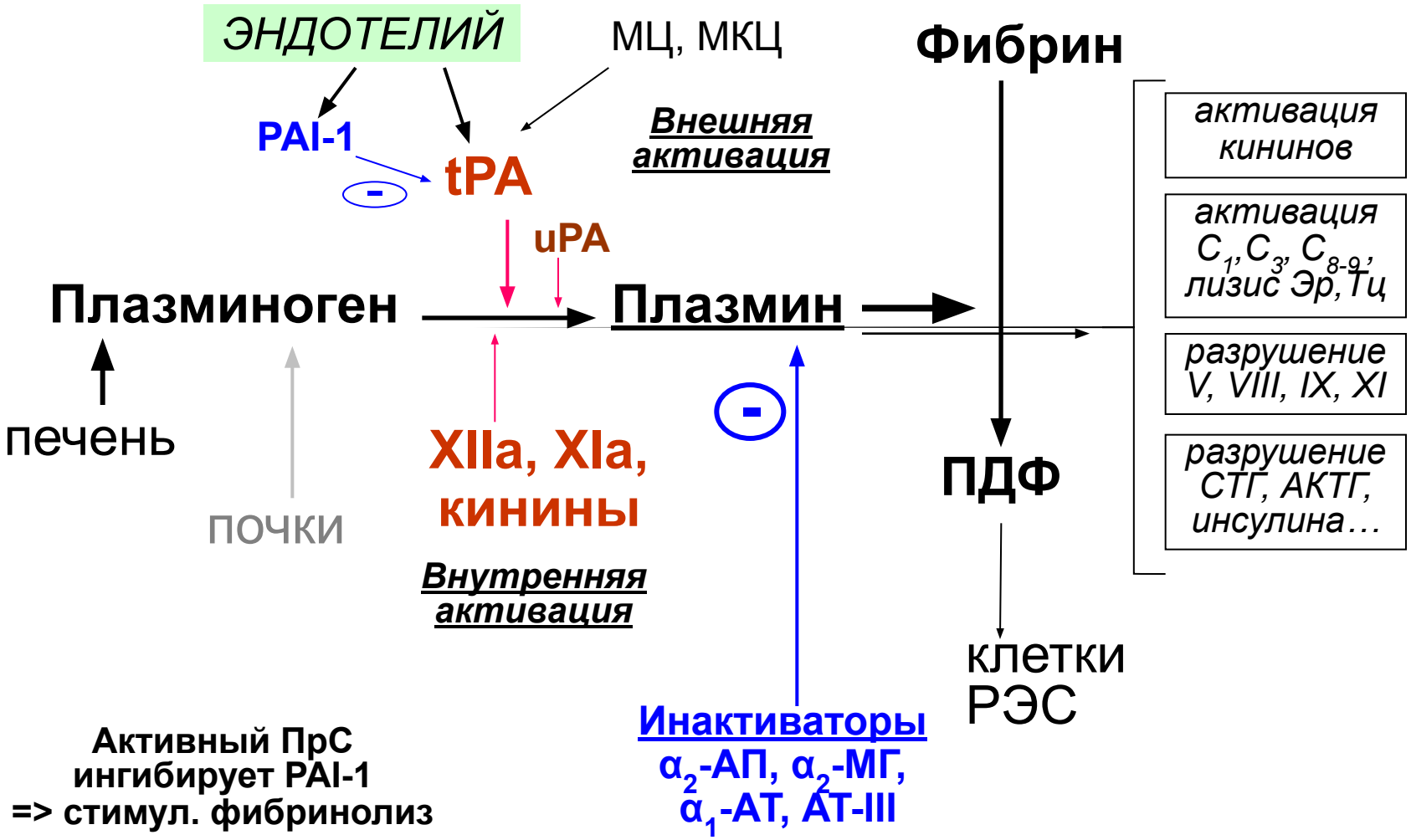
Принципиальная схема превращения фибриногена в фибрин



Растворимое состояние

Сгусток

Система фибринолиза



Активный ПрС ингибирует PAI-1 => стимул. фибринолиз

Лабораторное исследование системы гемостаза

- Длительность кровотечения
- АЧТВ
- Протромбиновый тест (ПВ, ПИ, ПО)
- Тромбиновое время
- Уровень фибриногена в плазме
- РФМК
- Д-димеры
- МНО
- количество тромбоцитов и их морфологические свойства

Тесты тромбоцитарного звена

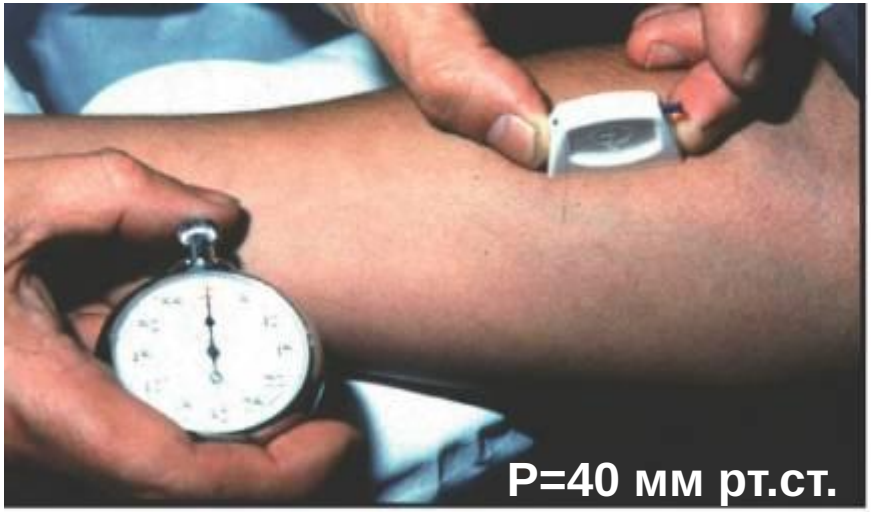
- **Длительность кровотечения** при стандартном проколе кожи - методы Duke, Ivy,

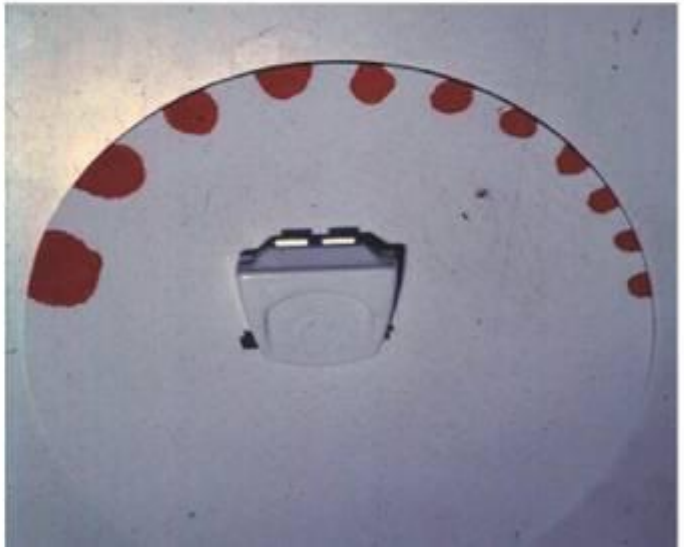
---

- **Количество тромбоцитов** в крови, ТЦ формула
- **Агрегация тромбоцитов** с АДФ, коллагеном, адреналином, ристомицином (активность vWF)

- **Проточная цитофлуориметрия** – выявление рецепторных глико-протеинов тромбоцитов (***www.biocytex.fr***).

Время кровотечения по Ivy





Референтные пределы: взрослые – 2-9 мин, дети – 3-12 мин.

from: Platelets. Second Edition (A.Michelson). Elseiver, 2007.

Тромбоцитарное звено на гематологическом анализаторе

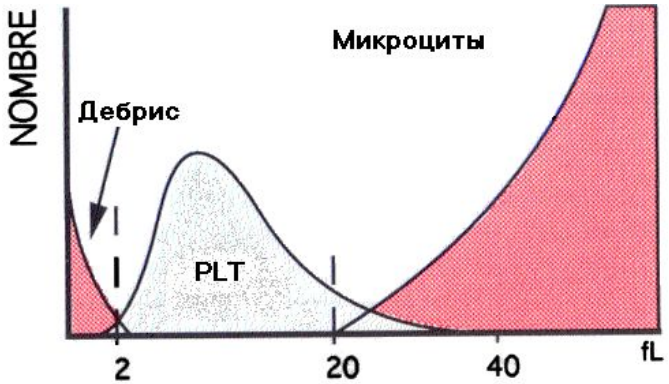
PLT – количество тромбоцитов. Норма = от 180 до $320 \cdot 10^9$ /л; *при выходе за эти пределы необходима микроскопия мазка*.

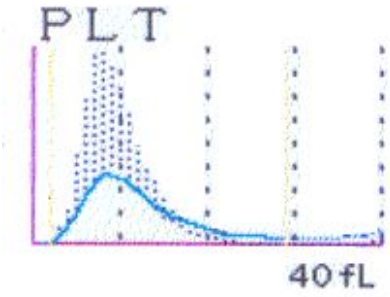
MPV – средний объем тромбоцитов. «Молодые» тромбоциты имеют больший объем. MPV увеличивается с возрастом:

- 8,6–8,9 фл у детей 1 - 5 лет;
- 9,5–10,6 фл у людей старше 70 лет.

PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему - отражает степень анизоцитоза тромбоцитов. Норма = 14-18%.

PCT – тромбокрит - доля объема цельной крови, занимаемая тромбоцитами (аналогичен Hct). Норма = 0,15–0,40%.





Показатели активности тромбоцитов

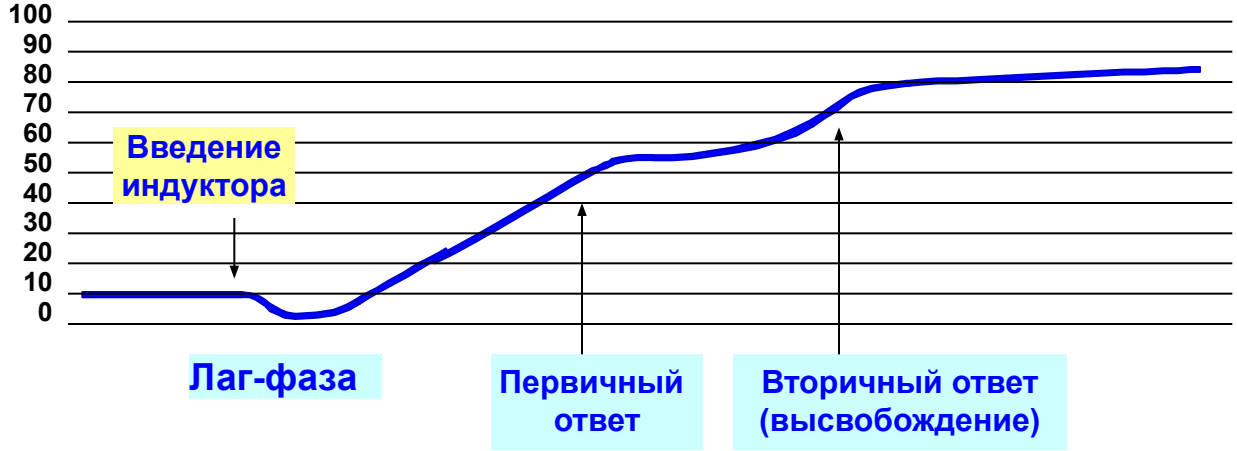
1. **Спонтанная и индуцированная агрегация ТЦ**
(индукторы – АДФ, коллаген, адреналин, тромбин, ристомицин)
2. **PF4** – тромбоцитарный фактор 4
3. **β-TG** - β-тромбоглобулин

ИФА-тесты

Агрегация тромбоцитов

- **На стекле / в пробирке** – время образования первых ТЦ агрегатов (просветление + зерна) при добавлении индуктора к плазме, богатой тромбоцитами.
- **На агрегометре** – объективные стандартизованные показатели. Спонтанная и индуцированная агрегация, разные виды и концентрации индукторов = тип кривой, ее параметры.

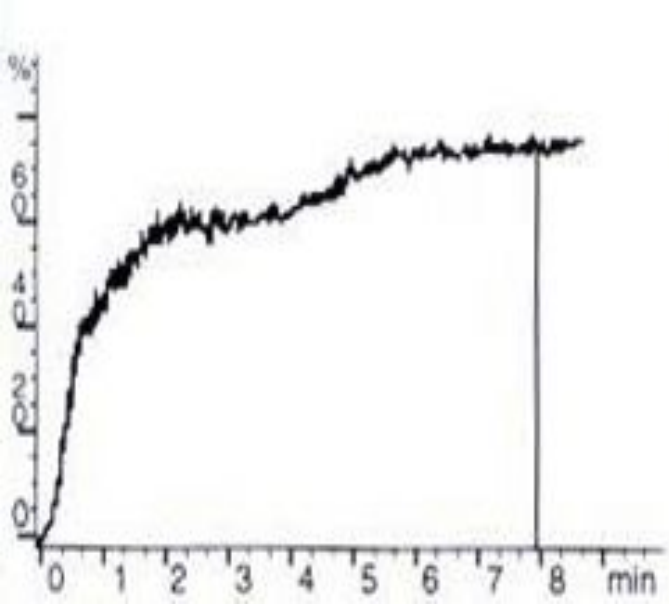
Типичная бифазная кривая агрегации тромбоцитов (богатая тромбоцитами плазма - PRP)

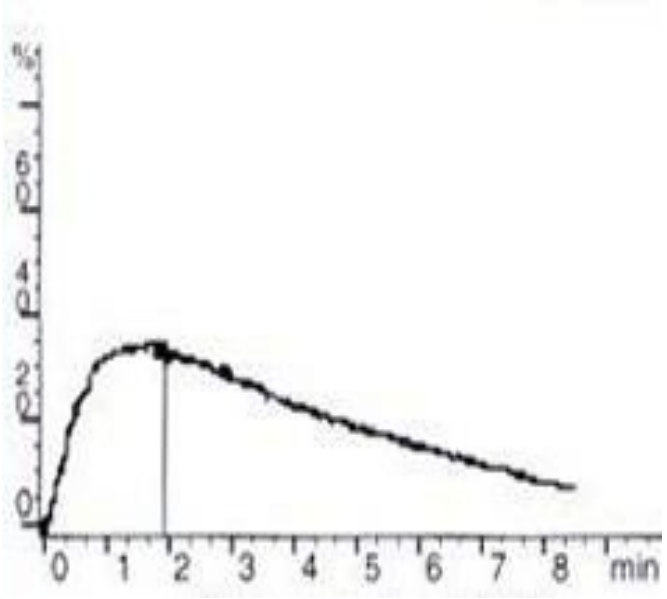


Кривые агрегации тромбоцитов

Показатели агрегации	До начала терапии, 23 окт.	Терапия аспирином, 20нояб.
Степень агрегации, %	77,3	36,8
Скорость агрегации, %/мин	56,4	45,8

Агрегатограмма





Лабораторная оценка <u>плазменного звена</u> гемостаза

Правила взятия крови:

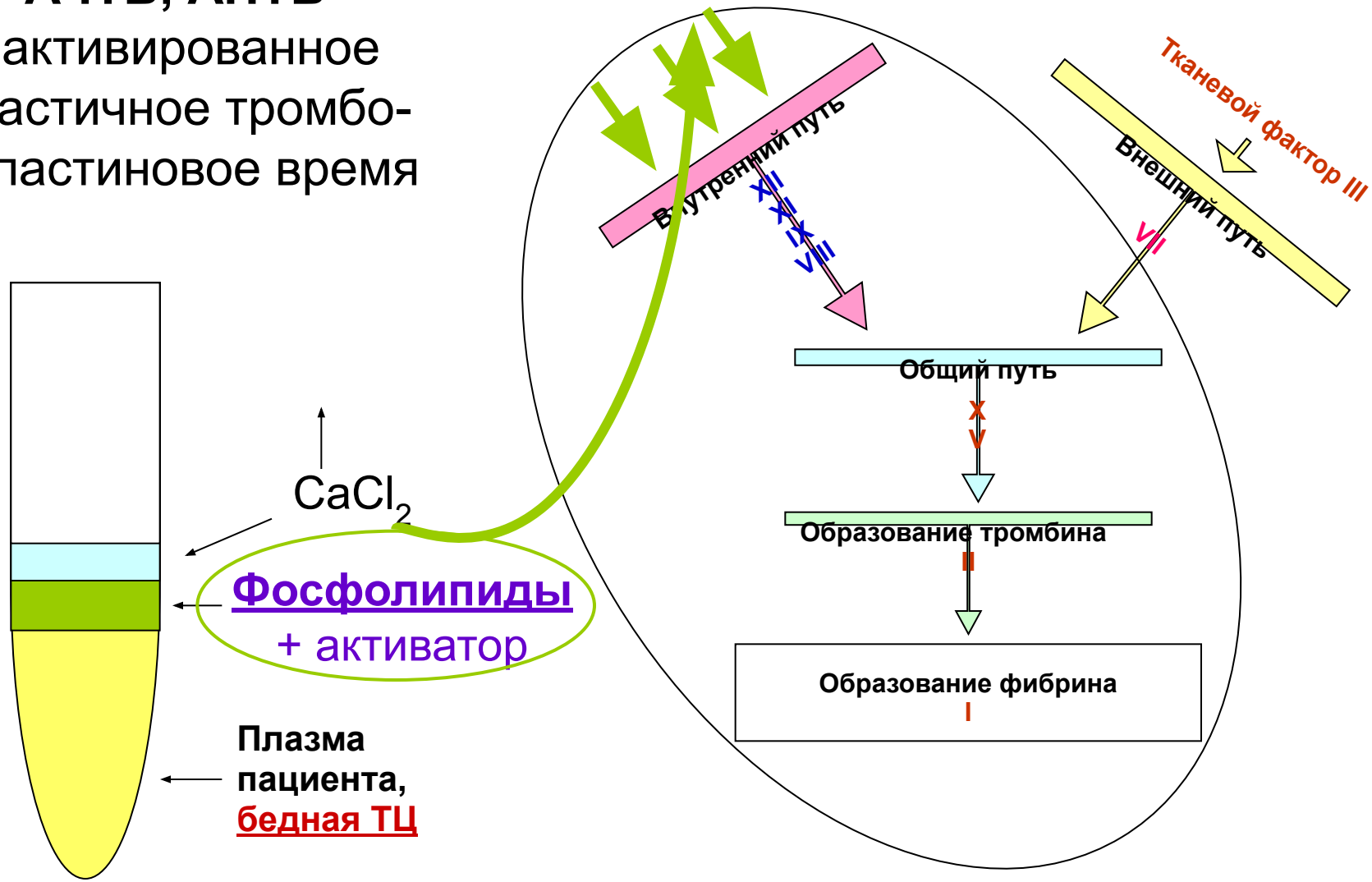
- Кровь берут утром натощак из локтевой вены иглой с широким просветом без шприца (самотеком). Допустимо лишь кратковременное наложение жгута

- Кровь смешивают с 3,8% р-ром цитрата натрия*5,5H_2O в соотношении 9:1 (при Ht 40-45%) и тщательно перемешивают (не встряхивая)

- Стабилизированную кровь до центрифугирования (в т.ч. в процессе транспортировки) хранят при комн. t°(+18...+25°C) не более 1 часа. Транспортировка крови на большие расстояния и её частое встряхивание искажают результаты исследования.

Тесты внутреннего и общего пути активации гемостаза

АЧТВ, АПТВ - активированное частичное тромбо-пластиновое время



Тест АЧТВ (интерпретация)

Норма = 24-34 сек (зависит от реагентов)

↑ - ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ:

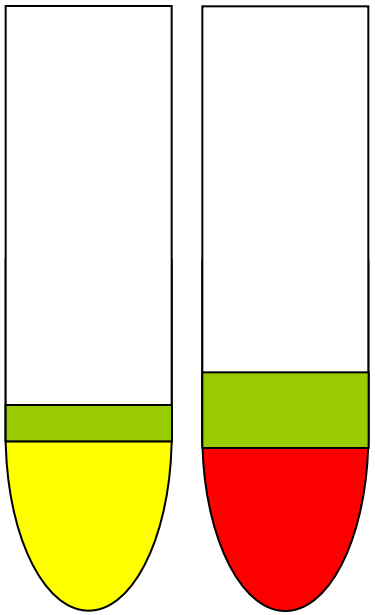
- **дефицит факторов внутреннего и общего пути** (расходование или снижение синтеза: ДВС во II – III фазе, болезни печени...)
- **действие ингибиторов** (гепарин / антитела)

↓ - ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ:

- **избыток или гиперактивация факторов внутреннего и общего пути** (беременность, онкология…)

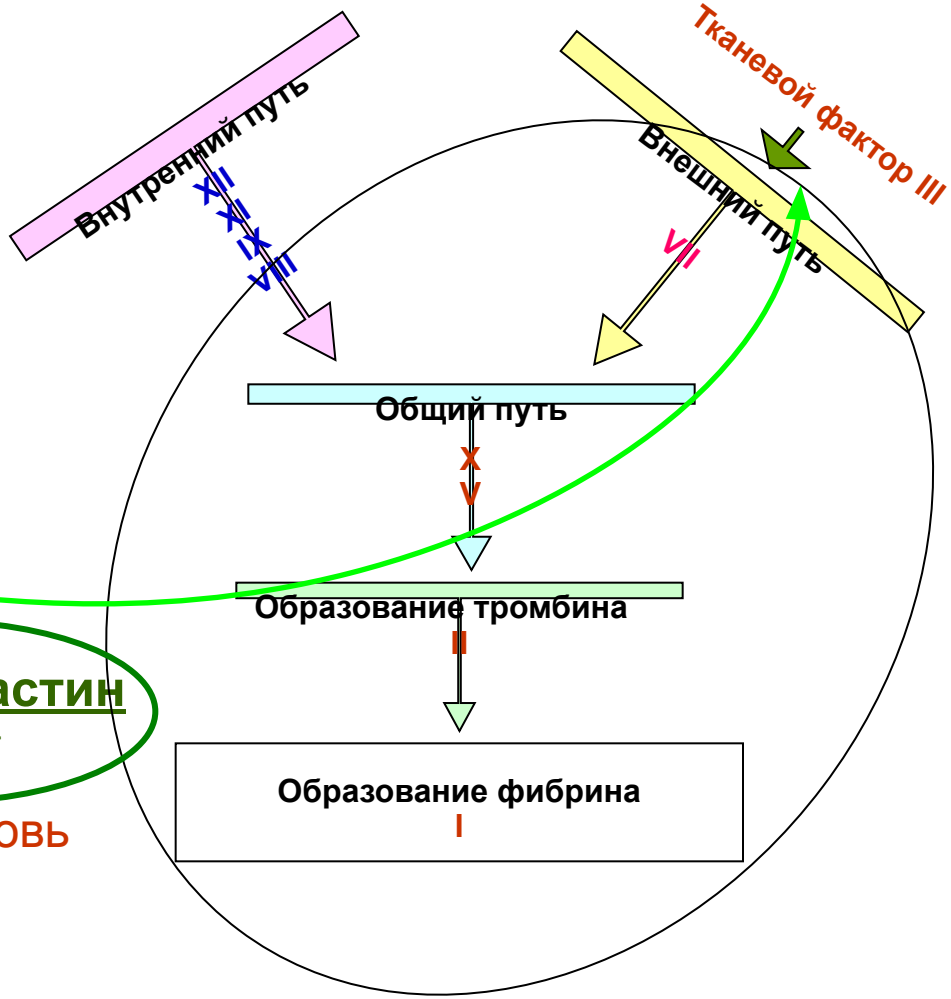
Тесты внешнего и общего пути гемостаза

ПВ (ПТИ, ПО) – протромбиновое время (индекс, отношение)



Тромбопластин
+ Ca^{2+}

Плазма / кровь пациента



Плазму пациента нельзя охлаждать (*холодовая активация ф.VII*).

Протромбиновый тест

$ПВ_Б$ – протромбиновое время плазмы больного в секундах.

ПИ = (ПВ донора / $ПВ_Б$) × 100% Норма = 85-115%.

ПО = ПВБ / ПВ донора Норма = 0,85-1,15.

зависит от **чувствительности тромбопластина**
к нехватке факторов VII, X, V, II,- факторам ВНЕШНЕГО ПУТИ.

- для *скринингового* исследования свертывающей системы,
- диагностики заболеваний печени,
- выявления дефицита витамина К,
- мониторинга терапии тромбозов пероральными антикоагулянтами,
- диагностики ДВС-синдрома

Тромбиновое время (ТВ)

- для контроля терапии гепарином и
фибринолитиками

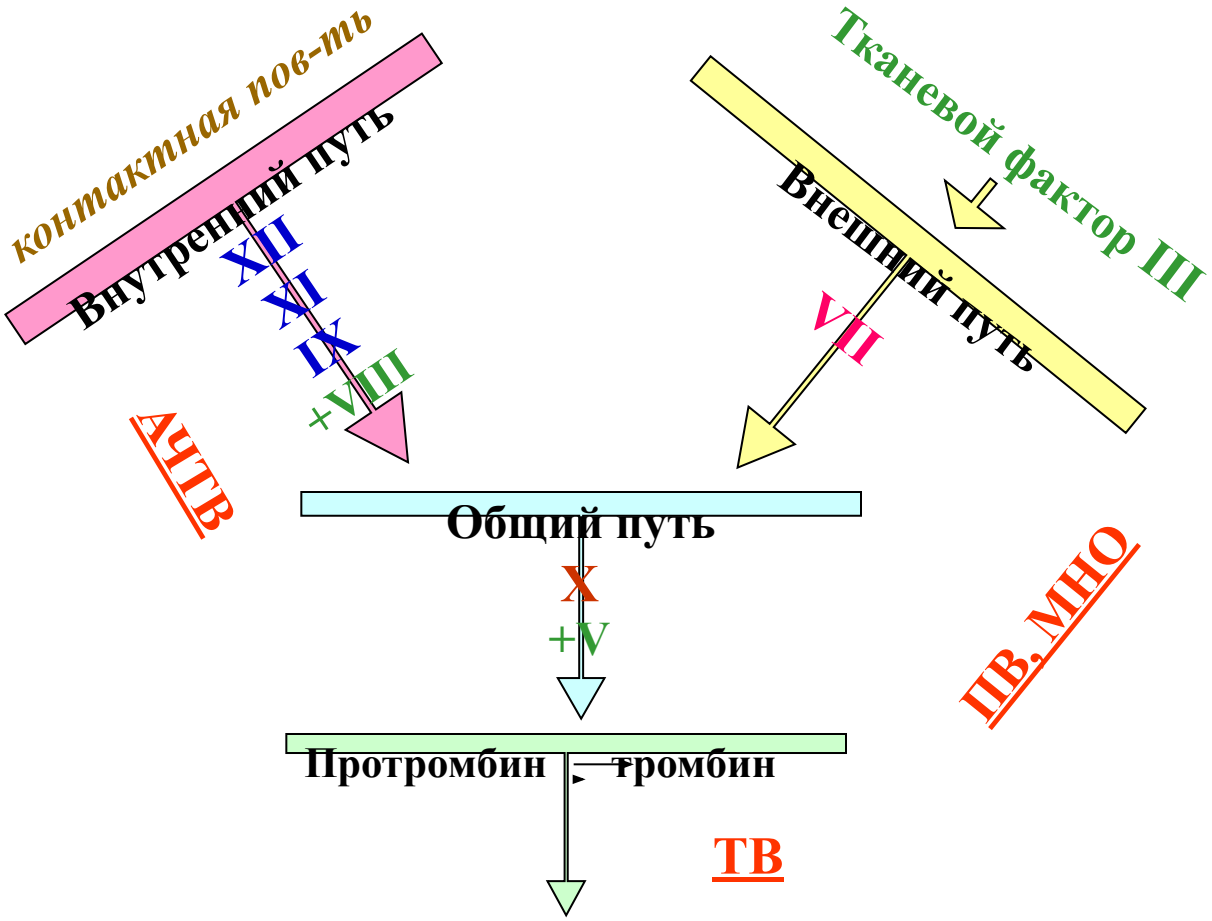
неразведенная плазма + тромбин --> сгусток фибрина

Норма – 12-16 (10-20) сек *на коагулометре или вручную.*

- гипофибриногенемия, (дисфибриногенемии)
- действие антитромбинов (гепарин, ПДФ, парапротеины …)

- гиперфибриногенемия

I Фаза
Образование
активной протромбиназы



I
Фаза
≈ 90%

II фаза
≈ 4%

II фаза
Образование
тромбина

Фибриноген — растворимый фибрин-мономерный комплекс — фибрин ↓

Ф-ген РФМК

III фаза
≈ 6%

III фаза
Образование
фибрина

Фибринолиз продукты деградации фибриногена (ПДФ)
Д-димеры

Ориентировочная скрининговая коагулограмма

Рекомендации Барнаульского филиала
Гематологического научного центра РАМН
Баркаган З.С., Момот А.П., 1999 г.

1. **АЧТВ**
2. **ПВ**
3. **Уровень фибриногена в плазме**
4. **РФМК**

+ количество ТЦ (на гематологическом анализаторе)

Мониторинг терапии

Препараты, понижающие свёртываемость крови

- **Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, плавикс и др.)**
- **Антикоагулянты**
  - **прямые (гепарин, НМГ, гирулог)**
  - **непрямые (варфарин)**
- **Тромболитики (стрептокиназа, актилизе)**

Гепарин ингибирует факторы Ха, IXа, VIII

Точкой приложения прямого антикоагулянта ***гепарина*** является внутренний путь, в конце которого он действует на II-а фактор (тромбин)

АЧТВ есть именно тот тест, который необходимо контролировать при гепаринотерапии.

Но, кроме этого, есть возможность отследить конечный итог применения гепарина – определение РФМК как маркера тромбинемии.

Лабораторный контроль за лечением обычным гепарином

Основные методы:	***Должное значение:***
АЧТВ	**индекс АЧТВ 1,5-2,0**
Уровень РФМК в плазме	**норма (до 5,0 мг%)**
Количество тромбоцитов	**отсутствие снижения**
Вспомогательные:	
Активность антитромбина III	**более 80%**

Даже если увеличено АЧТВ, но при этом остаются высокие цифры РФМК, то риск тромбообразования остается.

Тест АЧТВ

Норма = 24-34 сек (зависит от реагентов)

Контроль терапии прямыми антикоагулянтами (гепаринами):

Дозу гепарина подбирают так, чтобы АЧТВ увеличилось в 1,5 – 2 раза по сравнению с нормой.

Гепарин проявляет антикоагулянтное действие совместно с антитромбином III.

Если при гепаринотерапии АЧТВ не растет, можно предположить дефицит антитромбина III.

Тест АЧТВ при лечении

низкомолекулярными гепаринами

Норма = 24-34 сек (зависит от реагентов)

- НМГ (низкомолекулярные гепарины) в терапевтических дозах на АЧТВ не влияют.

Для контроля действия НМГ, используют

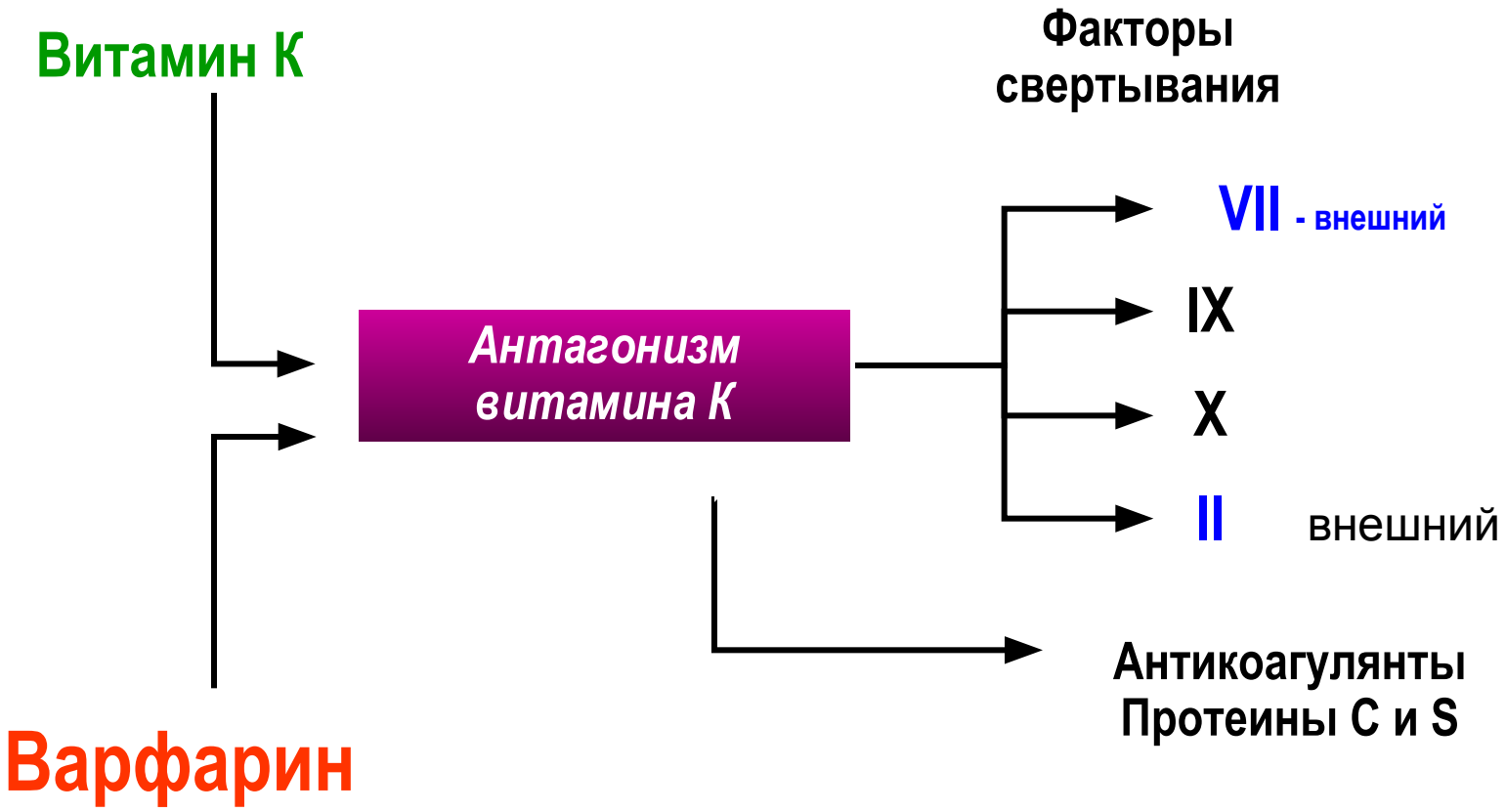
РФМК

Достижением терапевтического эффекта считается значительное снижение уровня РФМК, по сравнению с исходным.

Лабораторный контроль за лечением *низкомолекулярными гепаринами*

	Должное значение:
• Уровень РФМК в плазме	норма (до 5,0 мг%)
• Количество тромбоцитов	отсутствие снижения

Механизм действия варфарина



Протромбиновый тест

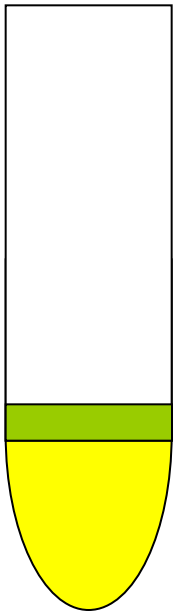
Почему ПТ недостаточно информативен при лечении непрямыми антикоагулянтами?

ПИ = (ПВ донора / ПВ$_Б$) × 100% Норма = 85-115%.

ПО = ПВБ / ПВ донора Норма = 0,85-1,15.

зависит от **чувствительности тромбопластина** к нехватке факторов VII, X, V, II,- факторам ВНЕШНЕГО ПУТИ.

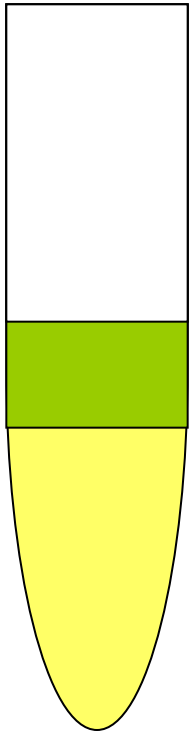
- для *скринингового* исследования свертывающей системы,
- диагностики заболеваний печени,
- выявления дефицита витамина К,
- мониторинга терапии тромбозов пероральными антикоагулянтами,
- диагностики ДВС-синдрома



Плазма б-го Иванова,

2 измерения в 2 х лабораториях

зависит от чувствительности тромбопластина к нехватке факторов VII, X, V, II.



Тромбопластин 1 :

время свертывания цельной плазмы **- 20** сек

Время свертывания разбавленной плазмы **- 34** сек

Плазму разбавили физ-р-ром 1:1= уменьшили кол-во факторов

Тромбопластин 2:

время свертывания цельной плазмы **-13** сек

Время свертывания плазмы разбавленной **- 15** сек

Стандартизация тромбопластина

Стандартизация осуществляется по процедуре, утвержденной ВОЗ. Международный Индекс Чувствительности каждой серии тромбопластина указан в паспорте на набор.

$$МНО = \left(\frac{ПВпац}{СНПВ}\right)^{МИЧ}$$

Для стандартизации исследования ПВ,

особенно у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, используется международное нормализованное отношение:

$$МНО = (ПО)^{МИЧ}$$

где ПВпац - ПВ пациента в сек,

СНПВ - среднее нормальное ПВ в сек,

МИЧ – международный индекс чувствительности (стандартизованный параметр тромбопластина)

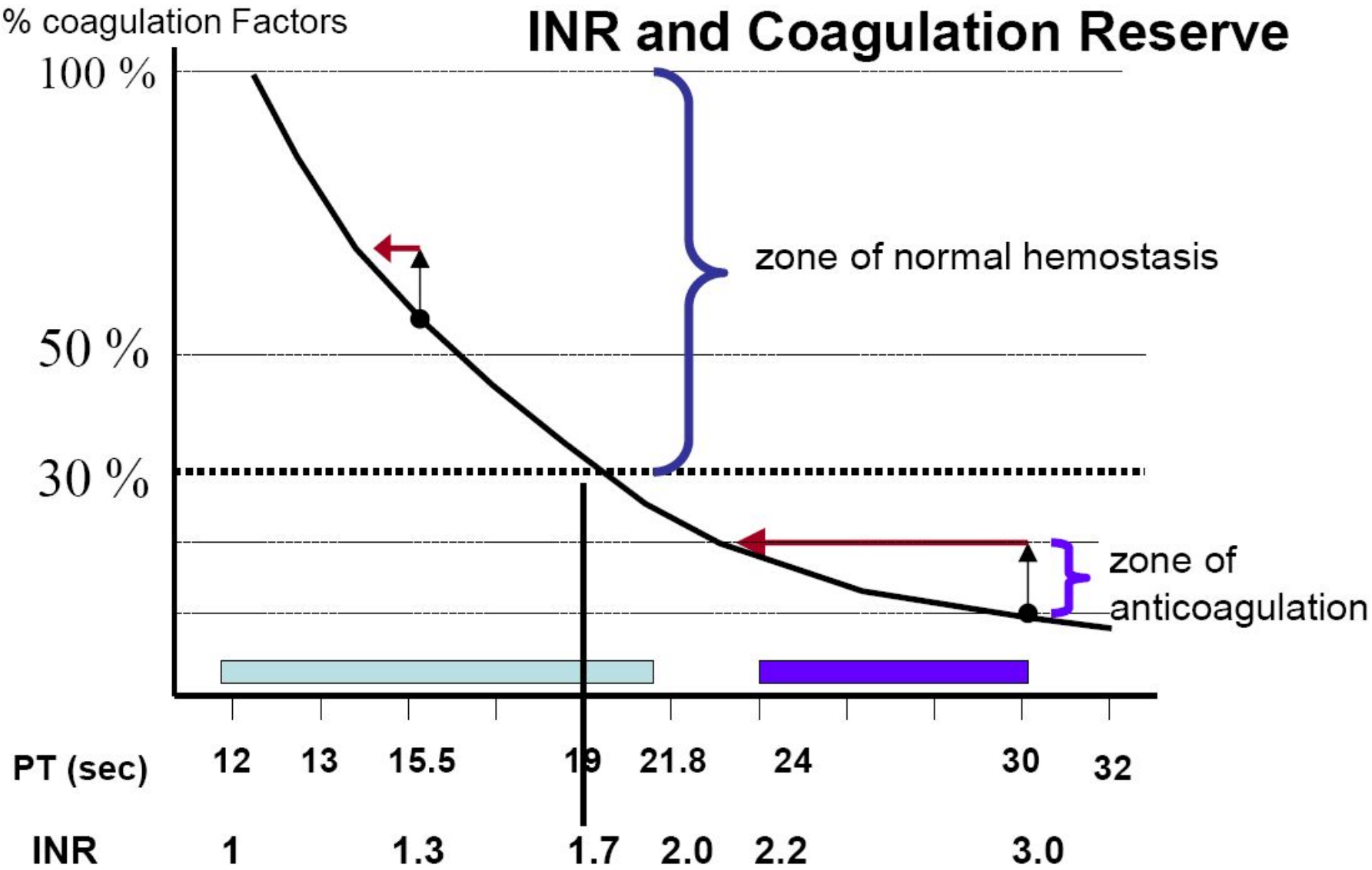
Определение ПТ в единицах МНО правомочно только ***при лечении пероральными антикоагулянтами***

и *бессмысленно использовать* у больных:

- при *скрининговом* исследовании свертывающей системы,
- у пациентов с нарушением функции печени,
- и у пациентов, ***только начавших*** курс лечения пероральными антикоагулянтами.

При этом автоматический перенос рекомендаций по терапевтическим нормам, МНО на ПИ, повсеместно распространенный в нашей стране, **недопустим.**

INR and Coagulation Reserve



Dzik, Transfusion Medicine 2007: 1-8

Нет прямой корреляции ПТ и МНО!!!

Данные пациента А., 54 лет, при мониторинге терапии варфарином

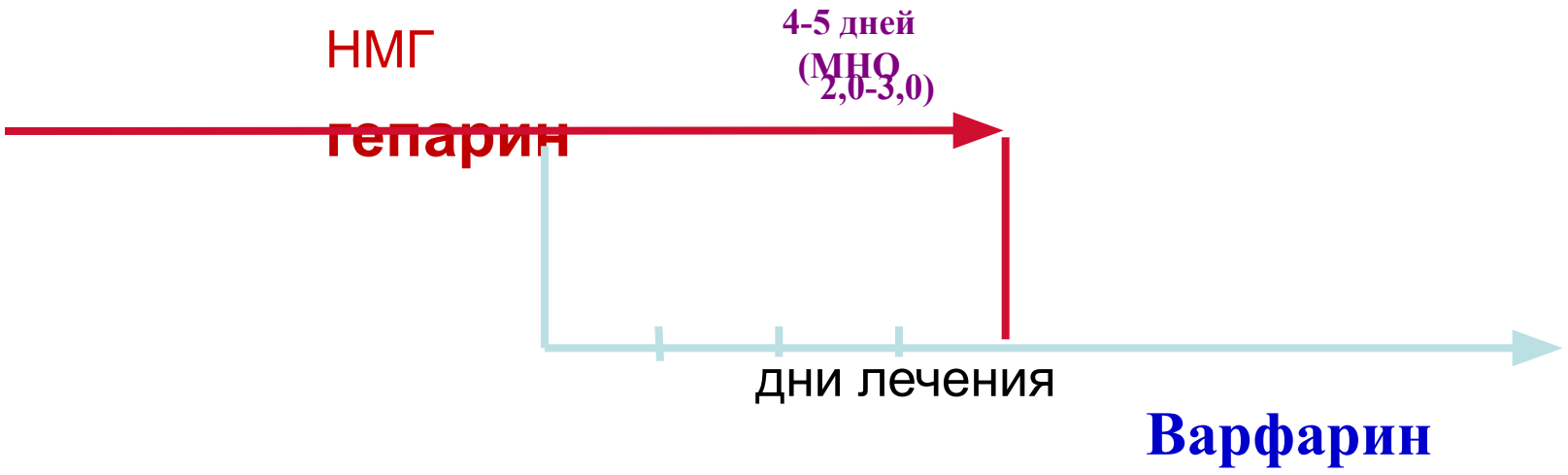
	ПИ	МНО
Начало приема	130%	0,7
Через 5 дней	70%	1,3
Через 7 дней	50%	2,6
Через 2 мес	70%	2,6
Через 1 мес	85%	2,4

Переход с прямых антикоагулянтов на непрямые при пролонгированной профилактике тромбоэмболий

Антикоагулянтный эффект от приема варфарина в полной мере наблюдается через 2 суток, но пик антитромботического эффекта– через 96 часов или 4 суток от начала приема и связан с максимальным в этот срок снижением фактора II

(Wessler, Gitel, 1984; Patel et al., 1996)

Лечение варфарином необходимо начинать не отменяя гепарин. Оба препарата применяются совместно в течение 4-5 дней.



Содержание витамина К в некоторых продуктах (мкг/100 г)

Продукты	Содержание витамина К
Говяжья печень	93
Сливочное масло	30
Сыр	35
Яйцо	11
Молоко	1
Капуста	125
Салат	129
Шпинат	415
Зеленый чай	712

Витамин К накапливается в печени и может стать причиной варфаринорезистентности

Суточная потребность – 0,03-1,5 мкг/кг/сут (до 105 мкг/сут)

Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов (Москва, 27-28 марта 2002)

Уровни интенсивности достигаемой гипокоагуляции

Высокий	**МНО от 2,5 до 3,5**
Средний	**МНО от 2,0 до 3,0**
Низкий	**МНО от 1,6 до 2,0**

Roche Diagnostics.
Портативные экспресс-анализаторы
КоагуЧек
(протромбиновое время МНО)

и два периода индуцированной гипокоагуляции при подобранной (фиксированной) дозировке варфарина:

- **нестабильный период (до 6 недель от начала приема варфарина)**
- **стабильный период (после 6 недель).**

WHO Expert Committee on Biological Standartization. 33rd Report. Technical Report Series No. 687/ WHO, Geneva 81, 1983.

Необходимая частота определения МНО по протромбиновому тесту

После приема АНД клинически значимая гипокоагуляция достигается при снижении витамин К-зависимых факторов свертывания до 18-60% от нормы

(Kumar S. et al., 1990)

Контроль:

- в начале лечения … **ежедневно** (через день) + АПТВ

при установившемся уровне МНО …… еженедельно

затем …….. ежемесячно

(Ольбинская Л.И., Гофман А.М., 2000)

Современное представление о гемостазе

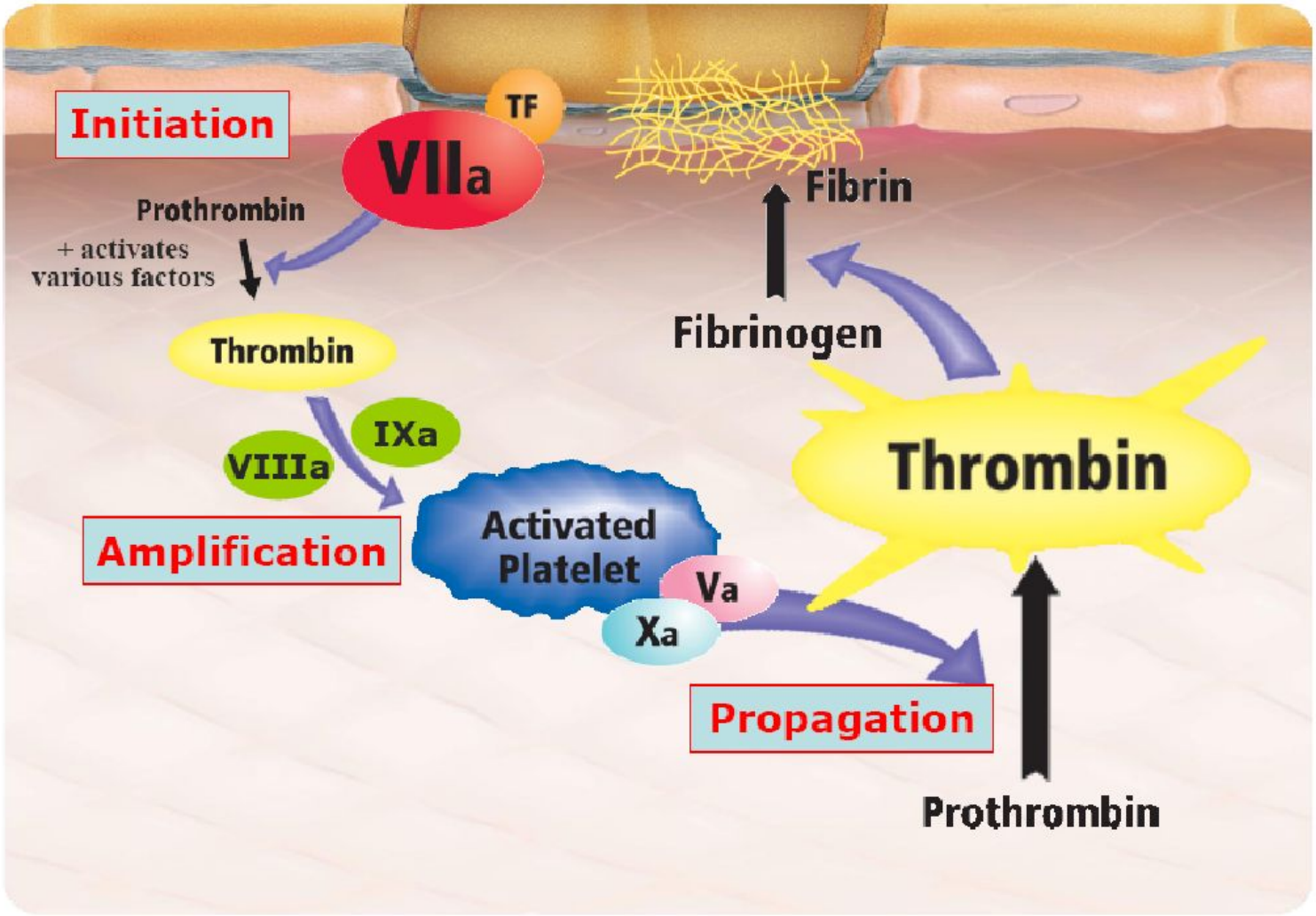
- «Классическая» теория – внешний и внутренний путь – 1969 г.
- «Современная» клеточная теория – 2002 г.

В настоящее время более актуальна «клеточная теория гемостаза»

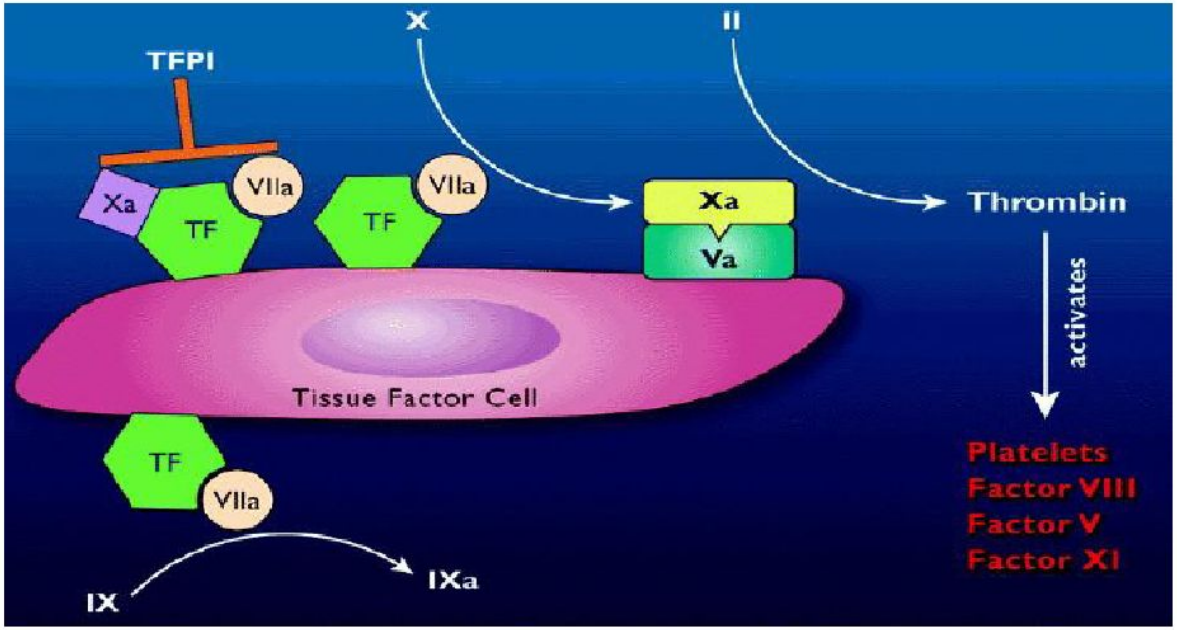
Hoffman M, 2001

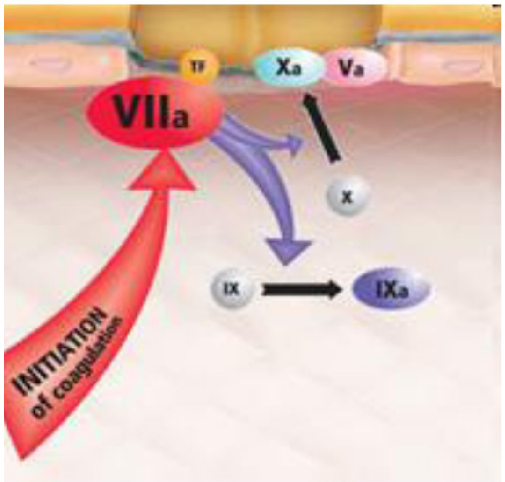
http://atvb.ahajournals.org/cgi/reprint/26/1/41

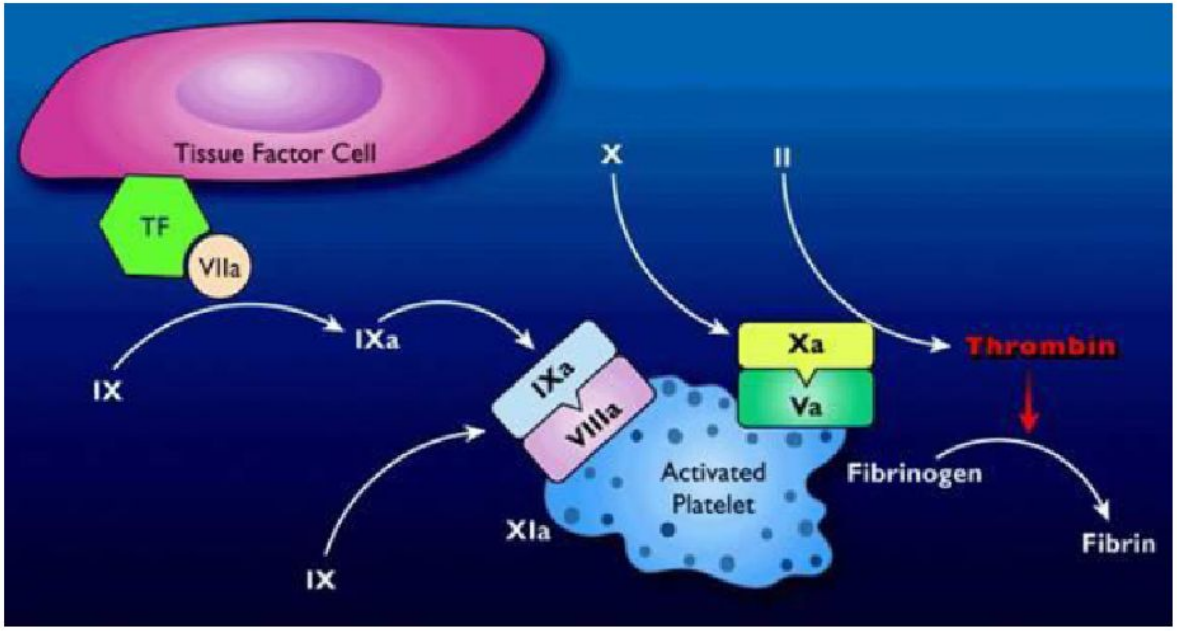
thrombin generation



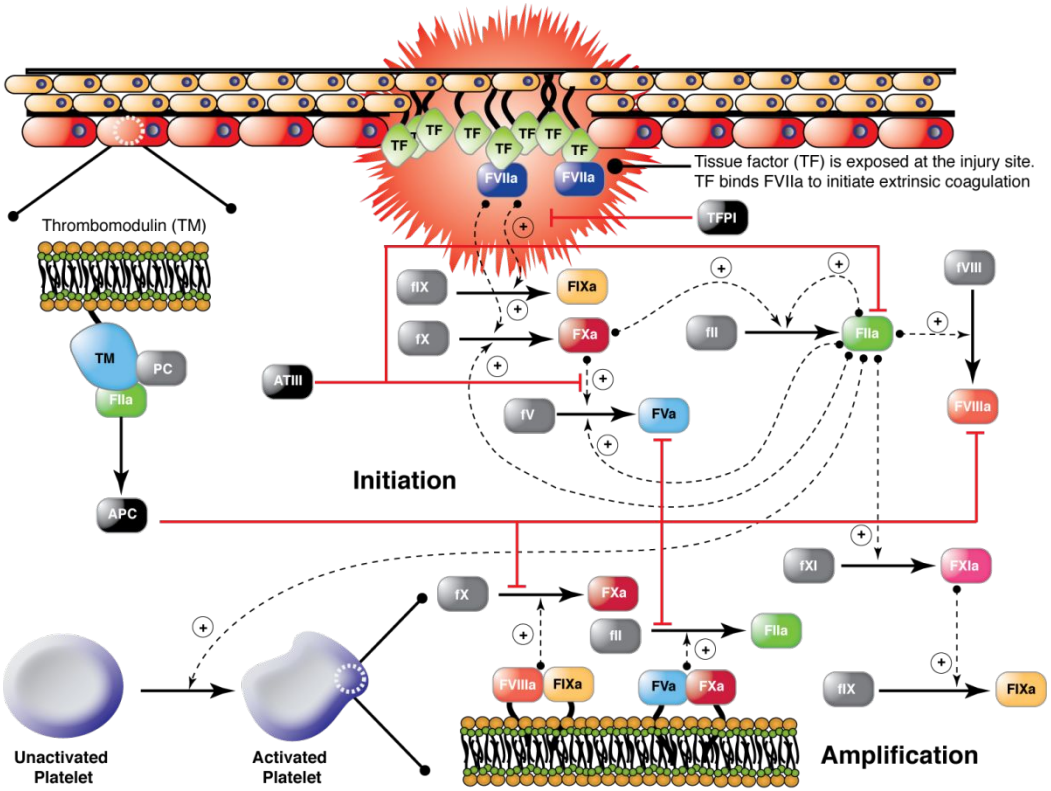
Hoffman M & Munroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85:** 958-965


TFPI
X
II
Xa
TF
VIIa
TF
VIIa
Xa
Va
Thrombin
activates
Tissue Factor Cell
TF
VIIa
Platelets
Factor VIII
Factor V
Factor XI
IX
IXa


TF
Xa
Va
VIIa
X
IX
IXa
INITIATION of coagulation


Tissue Factor Cell
TF
VIIa
X
II
IX
IXa
IXa
VIIIa
Xa
Va
Thrombin
Activated Platelet
Fibrinogen
XIa
IX
Fibrin

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



Ситуационные задачи

Задача №1

Больная после операции по поводу пластики аортального клапана вынуждена использовать антикоагулянтную терапию. Длительное время находилась на лечении синкумаром, затем перешла на использование варфарина (известно, что период полувыведения варфарина в 2-3 раза больше, чем синкумара). В результате замены препарата появились жалобы на длительные кровотечения во время менструаций, кровоточивость из носа, десен. Ниже приведены данные лабораторных исследований.

Показатель	Результат	Норма
АЧТВ	45	25-43 сек
ПВ	25,1	14-18 сек
ПТИ	61,9	90-105 %
МНО	2,9	2,0-3,0

- Какой лабораторный тест у данной пациентки будет ведущим и почему?
- Интерпретируйте показатель МНО у данной пациентки.
- Почему **ПТИ** значительно меньше нормы, говорит ли это о патологии?
- Есть ли необходимость его вычисления у данной пациентки?
- Почему не использовался показатель **тромбиновое время**?
- Почему в данном случае не исследовали количество **фибриногена**?
- Почему **АЧТВ** изменен незначительно?
- Какие рекомендации вы дадите пациентке?

Задача 2

Больная, 49 лет гиперстеник, после открытого перелома голени неделю назад, обратилась с жалобами на головную боль, тяжесть в груди и затруднение дыхания. Был проведен анализ крови на показатели системы свертывания. Ниже приведены данные коагулограммы:

Показатель	Результат	Норма
АЧТВ	24	25-43 сек
ПВ	13,1	14-18 сек
Протромбиновый индекс	101,9	90-105 %
Фибриноген	5,5	2-4 г/л

Объясните:

- Как можно охарактеризовать состояние системы гемостаза пациентки?
- Почему врач назначил больной сразу проведение коагулограммы, а не общий анализ крови? Какую информацию мог бы получить доктор исходя из общего анализа крови?
- О чем свидетельствует количество фибриногена?
- Какие показатели коагулограммы (они отсутствуют) необходимо было обязательно оценить в данной ситуации?
- Какова тактика дальнейших лаб.обследований пациентки при назначении аспирина? гепарина?, стрептокиназы?

Задача №3

Больной 52 лет, имеет небольшой избыточный вес, курит, после серьезного психоэмоционального стресса поступил в кардиологическое отделение с жалобами на боли в сердце. На ЭКГ обнаружены изменения характерные для ИБС. В анамнезе – сахарный диабет. Врач поставил диагноз – острый инфаркт миокарда, назначил выполнение лабораторных тестов для оценки системы гемостаза и стрептокиназу в роли тромболизисной терапии. Оцените тактику врача.

Показатель	Результат	Норма
АЧТВ	21	25-43 сек
ПВ	12,9	14-18 сек
Протромбиновый индекс	98,9	90-105 %
Фибриноген	5,0	2-4 г/л
ТВ	13,0	14-18 сек
РФМК	12,5	5,0-8,0 мг%

1. Обоснуйте, почему врач назначил сразу тест на оценку системы гемостаза, а не другие лабораторные тесты?
2. Какие данные анамнеза свидетельствуют в пользу инфаркта?
3. Почему у данного больного целесообразно исследовать количество тромбоцитов и агрегацию тромбоцитов?
4. Какое звено системы гемостаза в данном случае запускает гиперкоагуляцию? Чем это можно объяснить?
5. Почему у данного больного укорочено АЧТВ?
6. О чем свидетельствует количество фибриногена у данного пациента?
7. Оцените целесообразность указанной терапии?

Задача №4

Больная, 32 лет поступила в отделение гастроэнтерологии с жалобами на слабость, тяжесть в правом подреберье, тошноту, снижение аппетита. В анамнезе – хронический гепатит С. Врач-интерн в беседе выяснил, что у пациентки частые множественные гематомы, длительные кровотечения во время менструации, кровоточивость из десен и при легких повреждениях кожи. Врач имеет указанный Перечень лабораторных тестов для оценки системы гемостаза и затрудняется в назначении.

- Количество тромбоцитов
- Агрегатометрия
- Протромбиновое время
- АЧТВ
- Уровень РФМК
- МНО
- Количество фибриногена
- Уровень Д-димеров
- Тромбиновое время
- Время кровотечения по Айви

1. Какой тип нарушений гемостаза можно предположить у данной больной?
2. Почему имеет значение указание на наличие у нее хронического гепатита?
3. Какие лабораторные тесты совершенно нецелесообразно назначать данной больной и почему?
4. Какие тесты вы назначите, и какие их результаты ожидаете?
5. Какие рекомендации вы дадите больной?

Задача №5

Родильница, 24 года находится в отделении реанимации с кровотечением. Врач, подозревая по клиническим признакам развитие ДВС синдрома, назначил гемотрансфузию и гепаринотерапию. Ниже приведены исходные лабораторные данные, которые использовались для оценки состояния гемостаза:

Показатель	Результат	Норма
АЧТВ	18	25-43 сек
ПВ	10,9	14-18 сек
Протромбиновый индекс	98,9	90-105 %
Фибриноген	5,0	2-4 г/л
РФМК	14,5	5,0-8,0 мг%
Количество тромбоцитов	200	180-320 $x10^9$/л

- Какое состояние системы гемостаза показано на коагулограмме, как сочетается это с состоянием пациентки?
- Почему при наличии кровотечения целесообразно проводить гепаринотерапию?
- В чем заключается прогностическая ценность лабораторных показателей в различные фазы ДВС-синдрома? Укажите, как они будут изменяться?
- Какие тесты нужно использовать у данной пациентки для оценки эффективности и безопасности применения гепаринотерапии?

Задача №6

Больная П., 42 лет на приеме у семейного доктора жалуется на длительные менструальные кровотечения, кровотечения после порезов, гематомы с глубокой локализацией. В анамнезе – хронический панкреатит с дисбактериозом и хронический холецистит. Подобные жалобы, в том числе на петехии и поверхностные гематомы, имеет ее дочь Н., 17 лет. Однако у нее детальное исследование состояния ЖКТ не установило нарушений, которые наблюдаются у ее матери. Известно, что бабушка по материнской линии также страдала от гемартрозов, без патологии ЖКТ.

Ниже приведены данные лабораторных тестов двух женщин.

Показатель	мать	дочь	Реф. пределы
АЧТВ	58	48	25-43 сек
ПВ	18	22	14-18 сек
Фибриноген	3,4	5,0	2-4 г/л
РФМК	4,5	4,0	5,0-8,0 мг%
Время кровотечения по Айви	8	18	2-9 мин
Количество тромбоцитов	280	200	180-320 $x10^9$/л

1. Какова этиология нарушений гемостаза у матери и дочери?
2. Какие тесты и факты оценки состояния будут ведущими у матери? У дочери?
3. Почему при таком удлинении времени кровотечения по Айви у больной Н. (дочери) количество тромбоцитов в норме?
4. Какие рекомендации нужно дать пациенткам? Будут ли они схожими?

Задача №7 Мужчина 58 лет, прооперирован по поводу коронарного шунтирования на фоне ИБС. В анамнезе без патологии со стороны системы гемостаза. В послеоперационный период был назначен гепарин в течение 4 дней.

Показатель	Рез-ты После операции	Рез-ты На 5 день	Реф. пределы
Фибриноген	6,4	6,7	2-4 г/л
РФМК	13	9	5,0-8,0 мг%
Лейкоциты	11	10	4-9х 10^9 /л
СОЭ	36	24	мм/ч

Назначили противовоспалительные препараты и аспирин.

Объясните:

1. Почему есть необходимость контролировать коагуляцию у данного пациента?
2. Почему был назначен прямой антикоагулянт? Какой его механизм действия?
3. Почему гепаринотерапию сменили?
4. Почему ввели антиагрегант?
5. Есть ли основания опасаться тромбообразования и вмешиваться в систему коагуляционного гемостаза?
6. Есть ли необходимость назначать длительный прием непрямых антикоагулянтов у данного больного?
7. Какую динамику уровня фибриногена у пациента следует ожидать?

Задание №8

Мужчина 48 лет, внезапно вечером почувствовал острую боль в паху затруднение движения, тяжесть и боль в правой подвздошной области. Температура 370С. Накануне вернулся с отдыха на море. Ехал за рулем более12 часов, обедали в придорожном кафе всей семьей. Каретой скорой помощи был госпитализирован в хирургию с подозрением на острую кишечную непроходимость или острый аппендицит. В приемном покое сделаны анализы.

Показатель	Результат	Реф. пределы
Лейкоциты	10	4-9х 10^9 /л
Эритроциты	4,8	3-5х10^{12} /л
Гемоглобин	142	120-170 г/л
Тромбоциты	170	180-320х 10^9 /л
СОЭ	26	мм/ч
Амилаза	1,8	До 1,67 мккат/л

Дежурный хирург затрудняется в установлении диагноза, предполагает предстоящее операционное вмешательство, рекомендует тесты коагулограммы,

На основании полученных результатов хирург определился с диагнозом и назначил терапию.

Показатель	Результат	Реф. пределы
АЧТВ	18	25-43 сек
ПВ	12	14-18 сек
Фибриноген	6,0	2-4 г/л
РФМК	15,9	5,0-8,0 мг%

- Какой диагноз был установлен хирургом отделения? Какие лабораторные тесты при этом стали решающими?
- Какая терапия была назначена пациенту? С какой целью?
- Какой тест определит, что доза препарата достаточная?
- Какие тесты необходимо повторять и как часто для мониторирования в стационаре состояния этого пациента?
- Через 5 дней пребывания в стационаре – пациенту ввели в терапию еще один препарат. Почему?
- Какое направление должна иметь терапия в дальнейшем? Какие тесты будут определять эффективность терапии? Как долго их необходимо делать?

Задание 9. 52-летняя женщина обратилась за консультацией к врачу в связи с болями и отеком левой голени. Симптомы заболевания появились внезапно, больная потеряла возможность ходить. Ее семейный врач диагностировал острый тромбофлебит, и женщина была немедленно госпитализирована. Была начата гепаринотерапия, а через несколько дней к лечению добавили аценокумарин (непрямой антикоагулянт). Перед его назначением показатель протромбиновое время (ПВ) составил 12 сек. По мере кумуляции дозы антикоагулянта оно постепенно выросло до 36 сек (МНО-3,0), и на поддерживающей дозе препарата ПВ находилось в пределах 30-40 сек. Состояние пациентки улучшилось, гепарин был отменен, и женщину выписали на поддерживающей дозе аценокумарина. Ей был рекомендован еженедельный контроль ПВ.

Она следовала советам врача в течение нескольких недель, а затем из-за недостатка времени не явилась на прием к врачу для контроля, но продолжала принимать аценокумарин. Спустя 8 недель эта пациентка вновь обратилась к врачу по поводу появления большого количества крови в моче. Ее немедленно госпитализировали, определение ПВ показало 73 с. Ей провели внутривенное капельное введение конакиона (водорастворимого аналога витамина К), гематурия прекратилась через 24 часа. Аценокумарин был отменен, а последнее определение ПВ показало 13с.

- Почему при поступлении в отделение пациентке сразу назначили терапию, а не тесты коагулограммы, например АЧТВ?
- Какова периодичность лабораторного контроля ПВ, МНО при лечении непрямыми антикоагулянтами?
- Объясните механизм дисбаланса системы гемостаза у пациентки.
- Почему непрямой антикоагулянт был отменен, если у женщины есть склонность к тромбозу?
- Какая диета должна быть у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты?
- Какие рекомендации можно дать пациентке?

Задание 10. Пятилетний мальчик доставлен в клинику в связи с сильными болями в правой подвздошной области, t = 38,5°С. У ребенка подозревают острый аппендицит и проводят обследование перед операцией. В анамнезе врач отметил, что с раннего детства у мальчика возникают подкожные, межмышечные гематомы даже после незначительных ударов, неоднократно отмечались кровоизлияния в левый коленный и правый локтевой суставы. Мать мальчика здорова, а дед по материнской линии умер от профузного кровотечения в послеоперационный период.

Исследования периферической крови:

Эритроциты - 4,1 $\times 10^{12}$ /л

Гемоглобин - 132 г/л

Лейкоциты - 20 $\times 10^{9}$ /л

Коагулограмма:

Показатель	**Результат**	**Норма**
Время кровотечения по Айви	5	3-12 мин
Тромбоциты	250	180-320х10^{9}/л
АЧТВ	92	28-38 сек
ПВ	13	11-16 сек
ТВ	15	11-17 сек
Фибриноген	3	2-4 г/л

1. На основании каких данных у ребенка подозревается острый аппендицит?
2. С чем может быть связано нарушение свертываемости крови и гематомный тип кровоточивости?
3. Какой механизм нарушения гемостаза определяет дисбаланс показателей: увеличение АЧТВ при нормальном ПВ?
4. Какими исследованиями можно подтвердить нарушения системы гемостаза у мальчика?
5. Будет ли этому ребенку показано проведение полосной операции? Почему? При каких условиях?

Задание 11. Мужчина 57 лет, проходит профосмотр при трудоустройстве на работу грузчиком. Жалоб не предъявляет, при осмотре терапевта выявлено увеличение печени и селезенки. Отмечает злоупотребление алкоголем.

В биохимическом обследовании крови выявлены следующие сдвиги:

Показатель	Результат	Норма
Билирубин	70	До 20 мкмоль/л
АсАТ	185	До 40 МЕ/л
АлАТ	168	До 40 МЕ/л
Альбумин	28	36 – 55 г/л
ГГТ	59	9-39 МЕ/л

Коагулограмма:

Показатель	Результат	Норма
Время кровотечения по Айви	5	3 – 9 мин
Тромбоциты	120	180-320 Г/л
АЧТВ	60	28-38 сек
ПВ	19	11-16 сек
ТВ	25	11-17 сек
Фибриноген	2	2-4 г/л
Протромбиновый индекс	68	70-130 %

1. Интерпретируйте показатели биохимического исследования. О нарушении функции каких органов они свидетельствуют?
2. Показана ли пациенту биопсия печени для уточнения диагноза?
3. Охарактеризуйте механизмы нарушения системы свертывания крови у пациента.
4. Является ли тромбоцитопения первичной или вторичной? Почему?
5. Нужны ли дополнительные исследования системы свертывания?
6. Является ли он трудоспособным?
7. Какие рекомендации необходимо дать пациенту?

Задание 12 К гинекологу за консультацией обратилась мама 14-летней девочки. У ее дочери полгода назад начались менструации, идут регулярно, но каждый раз протекают крайне обильно и длительно. В анамнезе отмечаются длительные кровотечения после порезов, появление синяков после незначительных ударов, кровоточивость десен, частые носовые кровотечения. Подобные нарушения отмечаются и у брата. Девочке выполнены исследования коагулограммы:

Показатель	**Результат**	**Норма**
Время кровотечения по Айви	15	3 – 9 мин
Тромбоциты	200	180-320 Г/л
АЧТВ	48	28-38 сек
ПВ	12	11-16 сек
ТВ	14	11-17 сек
Фибриноген	2,5	2-4 г/л
Протромбиновый индекс	95	70-130 %

- Какой тип нарушения системы свертывания крови вы определяете?
- Чем обусловлено удлиненное время кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов?
- Какие дополнительные тесты необходимо провести для постановки предварительного клинического диагноза?
- Необходима ли коррекция нарушений гемостаза?
- Какие рекомендации необходимо дать пациентке?

Задание 13 В отделение реанимации доставлен молодой 22 - летний мотоциклист после ДТП. Пациент находится в состоянии геморрагического шока, т.к. потерял много крови.

Результаты клинического исследования крови:

Показатель	**Результат**	**Норма**
Эритроциты	2,5	3-5 $x10^{12}$/л
Лейкоциты	14,5	4-9$x10^{9}$/л
Тромбоциты	100	180-320$x10^{9}$/л

Показатель	**Результат**	**Норма**
АЧТВ	55	28-38 сек
ПВ	20	11-16 сек
РФМК	28	до 5 мг%

- Есть ли у пациента нарушение гемостаза?
- Какой механизм гемостатических сдвигов?
- С чем связаны сдвиги эритроцитов и лейкоцитов.
- Какое лечение показано этому больному?
- Какие основные исследования врач должен назначить для мониторирования лечения?