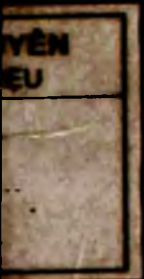


PGS.TS. NGUYEN ANH TRI

Đông máu ứng dụng trong lâm sàng



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐÔNG MÁU
ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

PGS.TS. NGUYỄN ANH TRÍ

ĐÔNG MÁU
ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG
(Tái bản lần thứ hai có sửa chữa và bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2008

LỜI GIỚI THIỆU

Kiến thức về đông máu (bao gồm các quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin) là rất cần thiết không chỉ trong chuyên khoa huyết học, mà cả trong nhiều chuyên khoa khác như: tim mạch, tiêu hoá, ngoại khoa, nhi khoa, truyền nhiễm, lão khoa, ung thư... Bởi vậy đông máu luôn chiếm vị trí quan trọng trong hành trang kiến thức của các thầy thuốc.

Với sự tiến bộ như vũ bão của khoa học kỹ thuật, đặc biệt là những kỹ thuật y học nên hiện nay kiến thức về đông máu đã được bổ sung và đổi mới rất nhiều.

Qua học tập và trao đổi với các đồng nghiệp, đồng thời với sự cố gắng tìm tòi, tham khảo các tài liệu về đông máu trong nước và nước ngoài; trên cơ sở có tính đến những nhu cầu trong thực hành và giảng dạy, PTSTS. Nguyễn Anh Trí - Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã biên soạn cuốn sách “Đông máu ứng dụng trong lâm sàng” Trong đó:

-Tác giả đã dành một phần thích đáng để trình bày những vấn đề cơ bản về lý thuyết các quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin.

-Phần chính của cuốn sách đã đề cập đến những vấn đề rất thiết thực của đông máu ứng dụng, như: Cách phân tích và đánh giá các xét nghiệm đông máu; Chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý; Cách kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật; Cách dùng và đặc biệt là cách theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu trong điều trị các thuốc chống tiêu fibrin; heparin, warfarin; streptokinase, urokinase, t-PA; aspirin... Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) cũng đã được trình bày một cách rất chi tiết trong cuốn sách này.

Mặc dầu vẫn còn những thiếu sót về nội dung lẫn hình thức, nhưng nhìn chung bên cạnh một bố cục hợp lý, một cách viết sáng sủa, dễ hiểu; thì những điểm nổi bật của cuốn sách này là: tính hệ thống và tính cập nhật cao. Bởi vậy, sách thật sự là một tài liệu tham khảo hữu ích cho các bác sĩ lâm sàng và các thầy thuốc thực hành điều trị trong nhiều chuyên khoa, cũng như cho sinh viên các Trường đại học Y-Dược.

Chúng tôi xin trân trọng giới thiệu cuốn sách nhỏ này với bạn đọc và qua đây cũng mong nhận được những ý kiến đóng góp chân thành của độc giả về nội dung cuốn sách.

GS. TSKH. PHẠM MẠNH HÙNG

Nguyễn Thứ trưởng Bộ Y tế

Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Miễn dịch học - Học viện quân y

LỜI NÓI ĐẦU

Xin chân thành cảm ơn các bạn bè và đồng nghiệp - đặc biệt là học viên các lớp cao học, chuyên khoa I, chuyên khoa II và nội trú chuyên khoa Huyết học - Truyền máu (trong những năm từ 1996 đến nay)...đã động viên và khích lệ chúng tôi trong việc viết cuốn sách này.

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến GS.TS. Phạm Mạnh Hùng - Nguyễn Thứ trưởng Bộ Y tế - đã dành thời gian để đọc, góp ý cho nội dung và viết lời giới thiệu cho cuốn sách.

Nhân đây chúng tôi cũng xin cảm ơn Dr. Si Chan Kim (Hàn Quốc) đã giúp đỡ cho chúng tôi nhiều tài liệu quý và cập nhật về đông máu.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc xuất bản cuốn sách này.

Mặc dầu đã rất cố gắng, nhưng chắc chắn sách vẫn còn nhiều thiếu sót; Chúng tôi mong nhận được những ý kiến đóng góp chân thành của bạn đọc về nội dung của cuốn sách.

Xin gửi đến các bạn bè, đồng nghiệp-đặc biệt là những đồng nghiệp cùng chuyên khoa Huyết học -Truyền máu hiện đang công tác tại các vùng sâu, vùng xa - cuốn sách nhỏ này. Mong hãy coi đây như một món quà tuy bé nhưng chứa đựng nhiều tình nghĩa vì trong đó không chỉ có nội dung mà còn có cả tấm lòng thiết tha với nghề của một người bạn.

Tác giả

NGUYỄN ANH TRÍ

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<i>Lời giới thiệu</i>	3
<i>Lời nói đầu</i>	4
<i>Phần một</i>	
LÝ THUYẾT ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG	
<i>Tiểu cầu</i>	7
<i>Mạch máu</i>	22
<i>Yếu tố von-Willebrand</i>	26
<i>Sinh lý quá trình cầm máu</i>	29
<i>Sinh lý quá trình đông máu</i>	40
<i>Sinh lý quá trình tiêu fibrin</i>	64
<i>Phần hai</i>	
ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG	
<i>Các xét nghiệm thăm dò</i>	82
<i>Chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý</i>	117
<i>Kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật</i>	130
<i>Thăm dò một xu hướng huyết khối mắc phải</i>	134
<i>Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC)</i>	138
<i>Các trạng thái tăng tiêu huỷ fibrin và việc sử dụng các thuốc chống tiêu fibrin</i>	180
<i>Liệu pháp kháng tiểu cầu</i>	184
<i>Điều trị bằng các thuốc kháng đông</i>	191
<i>Liệu pháp tiêu fibrin</i>	214
<i>Tra cứu theo từ mục</i>	222
<i>Tài liệu tham khảo</i>	227

Phần một

LÝ THUYẾT ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG

TIỂU CẦU

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ QUÁ TRÌNH SINH MẪU TIỂU CẦU VÀ TIỂU CẦU

Tiểu cầu là một trong những thành phần có vai trò quan trọng bậc nhất của quá trình cầm máu và đông máu. Tuỷ xương là nơi sinh ra tiểu cầu. Tiểu cầu là các mảnh nhỏ không nhân, tách ra từ các mẫu tiểu cầu.

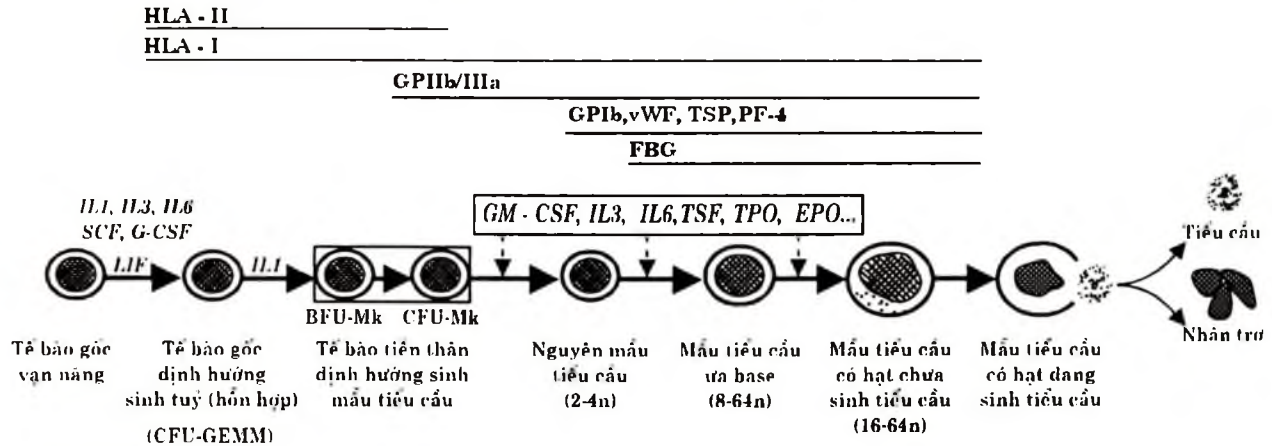
Quá trình sinh mẫu tiểu cầu được tóm tắt như sau (*xem sơ đồ 1*):

– Tế bào gốc vạn năng, dưới tác động của các yếu tố kích thích sinh máu, sẽ lần lượt chuyển thành các tế bào gốc định hướng sinh tuỷ hỗn hợp (gồm cả dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và đại thực bào), và sau đó là tế bào tiền thân định hướng sinh mẫu tiểu cầu (bao gồm: loại sớm là BFU-Mk; và loại muộn là CFU-Mk).

Từ các tế bào này, mẫu tiểu cầu tiếp tục biệt hoá để tạo thành các tế bào đầu dòng có thể nhận biết được (recognizable precursors) dưới kính hiển vi quang học, theo phương pháp nhuộm Giemsa thông thường.

– Sinh mẫu tiểu cầu được điều hoà bằng một cơ chế hết sức phức tạp, mà cho đến nay vẫn còn một số điều chưa biết rõ. Trong đó có sự tham gia điều hoà của hầu hết các chất kích thích sinh máu, như: Các Interleukin (IL₁, IL₃, IL₆), yếu tố ức chế lợxêmi (LIF), các yếu tố kích thích tạo cụm (CSF), thrombopoietin (TPO), erythropoietin (EPO), thrombospondin (TSP)...

Sơ đồ 1 : Quá trình sinh máu tiểu cầu



* Chú thích :

- BFU-Mk:**(Burst forming unit megakaryocyte) Tế bào tiền thân định hướng sinh máu tiểu cầu sớm;
- CFU - GEMM** (Granulo-Erythro-Macro-Megakaryocyte colony forming unit) Tế bào gốc định hướng sinh tủy hỗn hợp;
- CFU-Mk** (Colony stimulating factor -megakaryocyte)Tế bào tiền thân định hướng sinh máu tiểu cầu sớm;
- EPO** - Erythropoietin; **FBC**: Fibrinogen; **G-CSF** (Granulo-Colony stimulating factor) Yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt; **GM-CSF** (Granulo-Macro-Colony stimulating factor) Yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt và mono;
- GP** Glycoprotein; **PF4** : (Platelet factor-4) Yếu tố tiểu cầu; **IL** : Interleukin; **LIF**: (Leukemia inhibitor factor) Yếu tố ức chế Leuxemi; **SCF** (Stem cell factor) Yếu tố tế bào gốc; **TPO** - Thrombopoietin; **TSF**: (Thrombocyte stimulating factor) Yếu tố kích thích sinh tiểu cầu; **TSP** : Thrombospondin.

- Ở những lứa tuổi đầu tiên, các tế bào đầu dòng chỉ mang những markers chung của tế bào dòng tuỷ (như HLA-II, HLA-I); nhưng trong quá trình trưởng thành của mình, mẫu tiểu cầu dần đã tổng hợp được những thành phần đặc trưng cho mẫu tiểu cầu và tiểu cầu; ví dụ:

+ Ở lứa tuổi từ tế bào tiền thân định hướng sinh mẫu tiểu cầu trở đi các tế bào này đã tổng hợp được GPIIb/IIIa- đó là hai loại glycoprotein rất quan trọng trong việc dính các tiểu cầu với collagen hoặc với fibrinogen.

+ Từ tế bào nguyên mẫu tiểu cầu trở đi thì chúng đã có thể tổng hợp được một loạt các yếu tố quan trọng khác, như: GPIb, yếu tố von-Willebrand (v-WF), thrombospondin (TSP), yếu tố 4 tiểu cầu (PF-4), thậm chí cả fibrinogen (FBG).

- Các tế bào mẫu tiểu cầu chủ yếu gặp trong tuỷ xương mà có thể nhận biết được bằng kỹ thuật nhuộm Giemsa và soi dưới kính hiển vi quang học là:

+ Nguyên mẫu tiểu cầu (megakaryoblast): Đây là tế bào duy nhất của các mẫu tiểu cầu có khả năng phân bào. Kích thước 20-40 μm ; nhân to mịn thường có 1-2 nhân. Nguyên sinh chất ưa base, có một quầng mờ nhạt giữa nhân và nguyên sinh chất.

+ Mẫu tiểu cầu ưa base (promegakaryocyte): Đó là những tế bào có kích thước to hơn nguyên mẫu tiểu cầu (>40 μm) . Nhân nhỏ hình thận hoặc hình đa giác có eo thắt, có thể còn bóng hạt nhân. Nguyên sinh chất vẫn còn rất ưa base và không có hạt.

+ Mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu (megakaryocyte without thrombocyte) Kích thước to (50-80 μm) nhân nằm lệch về một phía, lưới màu thô và nhiều múi; Nguyên sinh chất ưa base nhẹ, chứa rất nhiều hạt nhỏ bắt màu ưa azua; các hạt này lúc đầu xuất hiện ở quanh nhân sau đó lan ra khắp nguyên sinh chất. Màng tế bào còn nguyên vẹn.

+ Mẩu tiểu cầu có hạt đang sinh tiểu cầu (metamegakaryocyte): Kích thước > 80 μ m ; nhân thô đậm trong nguyên sinh chất có rất nhiều hạt (đó là các tiểu cầu); màng nguyên sinh chất bị phá vỡ; có thể thấy nhiều đám tiểu cầu bên cạnh.

+ Nhân trơ của mẫu tiểu cầu: Là một khối màu đậm, thô, to, đôi khi có thoái hoá hóc ở trong nhân; Không có viền nguyên sinh chất.

Như vậy về mặt kích thước các tế bào này to dần từ nguyên mẫu tiểu cầu đến mẫu tiểu cầu có hạt sinh tiểu cầu.

Mẫu tiểu cầu là những tế bào đa bội, nhân của mẫu tiểu cầu không phải là 2n mà có thể là có chứa bộ nhiễm sắc thể 4n, 8n, 16n và 32n, thậm chí 64n ... Thời gian trưởng thành từ nguyên mẫu tiểu cầu đến khi sinh ra các tiểu cầu là khoảng 10 ngày. Mỗi mẫu tiểu cầu có thể sinh sản ra 3-8 x 10⁸ tiểu cầu .

Trong tủy xương mẫu tiểu cầu chiếm tỷ lệ không nhiều lắm, bởi vậy thường không làm công thức chung với tế bào của các dòng khác. Ngoại lệ trong một số bệnh (như xuất huyết do giảm tiểu cầu ...) thì có thể tiến hành làm công thức mẫu tiểu cầu .

Công thức mẫu tiểu cầu bình thường là :

Nguyên mẫu tiểu cầu : 5-10%

Mẫu tiểu cầu ưa base: 10-25%

Mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu: khoảng 80%

Mẫu tiểu cầu có hạt đang sinh tiểu cầu: 15-20%

Ở tình trạng bình thường rất hiếm khi thấy có mẫu tiểu cầu ra máu ngoại vi. Tuy nhiên trong một số bệnh lý (như các bệnh tăng tiểu cầu tiên phát, xơ tuỷ vô căn, loxêmi kinh dòng hạt...) thì có thể thấy mẫu tiểu cầu ra máu ngoại vi.