

ЛЕКЦІЯ № 6

з курсу «Гематологія» на тему:

«ПОРУШЕННЯ ЗГОРТАННЯ КРОВІ»

Викладач курсу: доцент кафедри
фізіології, імунології і біохімії
з курсом цивільного захисту та медицини
Григорова Наталя Володимирівна



ПЛАН

1. Знижене згортання крові (гіпокоагуляція).
2. Підвищене згортання крові (гіперкоагуляція).
3. Коагулопатії.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- 1.** Бульда В. І., Дземан М. І., Радіонова І. О. Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Київ : Медкнига, 2023. 196 с.
- 2.** Воробель А. В. Основи гематології : монографія. Івано-Франківськ : Вид-во «Плай» ЦІТ Прикарпатського університету імені Василя Стефаника, 2009. 148 с.
- 3.** Гайдукова С. М., Видиборець С. В. Гемостазіологія. Київ : НМАПО імені П. Л. Шупика, 2013. 158 с.
- 4.** Гематологія : посіб. / за ред. А. Ф. Романової. Київ : Медицина, 2006. 456 с.
- 5.** Григорова Н. В. Гематологія : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра спеціальності «Біологія» освітньо-професійної програми «Біологія». Запоріжжя : ЗНУ, 2020. 80 с.
- 6.** Іонов І. А., Комісова Т. Є., Слюсарев В. Ф., Шаповалов С. О. Фізіологія крові та внутрішнього середовища : методичні рекомендації. Харків : ЧП Петров В.В., 2017. 48 с.
- 7.** Міщенко І. В., Павленко Г. П., Коковська О. В. Фізіологія системи крові : навч.-метод. посіб. для студентів медичних вузів України. Полтава : УМСА, 2019. 210 с.
- 8.** Основи клінічної гемостазіології : навч. посіб. для студентів і слухачів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / за заг. ред. Видиборця С. В. Київ : НМАПО імені П. Л. Шупика, 2012. 192 с.
- 9.** Третьак Н. М. Гематологія. Київ : Зовнішня торгівля, 2005. 240 с.

1. Знижене згортання крові (гіпокоагуляція)

Порушення в системі гемостазу можуть бути пов'язані із змінами фібринового, тромбоцитарного, або судинного гемостатичних механізмів і відбуваються в трьох напрямках:

- 1) зниження згортальної здатності крові та виникнення геморагічного діатезу (кровоточивість);
- 2) підвищення згортальної здатності крові і виникнення тромбофілічного діатезу (підвищення тромбоутворення);
- 3) виникнення поєднаного стану – тромбогеморагічного синдрому, що супроводжується як підвищенням тромбоутворення, так і кровоточивістю.

Порушення згортання крові проявляється зниженням і підвищенням його.

Зниження згортання крові (гіпокоагуляція)

проявляється підвищеною кровоточивістю – повторними кровотечами, крововиливами, які виникають як мимовільно, так і при незначних травмах (**геморагічний діатез**).

Можливі декілька механізмів виникнення гіпокоагуляції:

- 1)** набуте та спадкове зменшення або спотворення синтезу плазмових і тромбоцитарних факторів згортання крові та компонентів калікреїн-кінінової системи;
- 2)** пригнічене утворення або підвищене споживання цих факторів;
- 3)** збільшене вироблення ендогенних антикоагулянтів;
- 4)** активізація фібринолітичної системи;
- 5)** передозування антикоагулянтів, фібринолітичних і дефібринуючих препаратів. Усі ці зміни зумовлюють порушення однієї з трьох фаз зсідання крові і ретракції згустка або ж поєднаної зміни їх.

Перша фаза зсідання крові – утворення тромбопластину – порушується при генетично зумовленому дефіциті таких факторів:

VIII – антигемофільного глобуліну А (гемофілія А);

IX – Кристмас-фактора (гемофілія В, що успадковується, як і гемофілія А, рецесивно, зчеплено з Х-хромосомою);

XI – плазмового попередника 3 тромбопластину (гемофілія С);

XII – фактора Хагемана, фактора 3 тромбоцитів (тромбоцитопатія).

Крім того, порушення першої фази виникає, коли є імунні інгібітори факторів VIII і IX – імуноглобуліни класів G і M (при ревматизмі, червоному вовчаку, сепсисі, лейкозі).

Гемофілія – це генетичне захворювання, яке пов'язане з порушенням згортання крові. Ця патологія відома з давніх часів: ще в II столітті до нашої ери описувалися випадки загибелі хлопчиків від безперервної кровотечі, що виникає після процедури обрізання. Термін «гемофілія» був запропонований в 1828 році і походить від грецьких слів «haima» – кров і «philia» – схильність, тобто, «схильність до кровотеч».

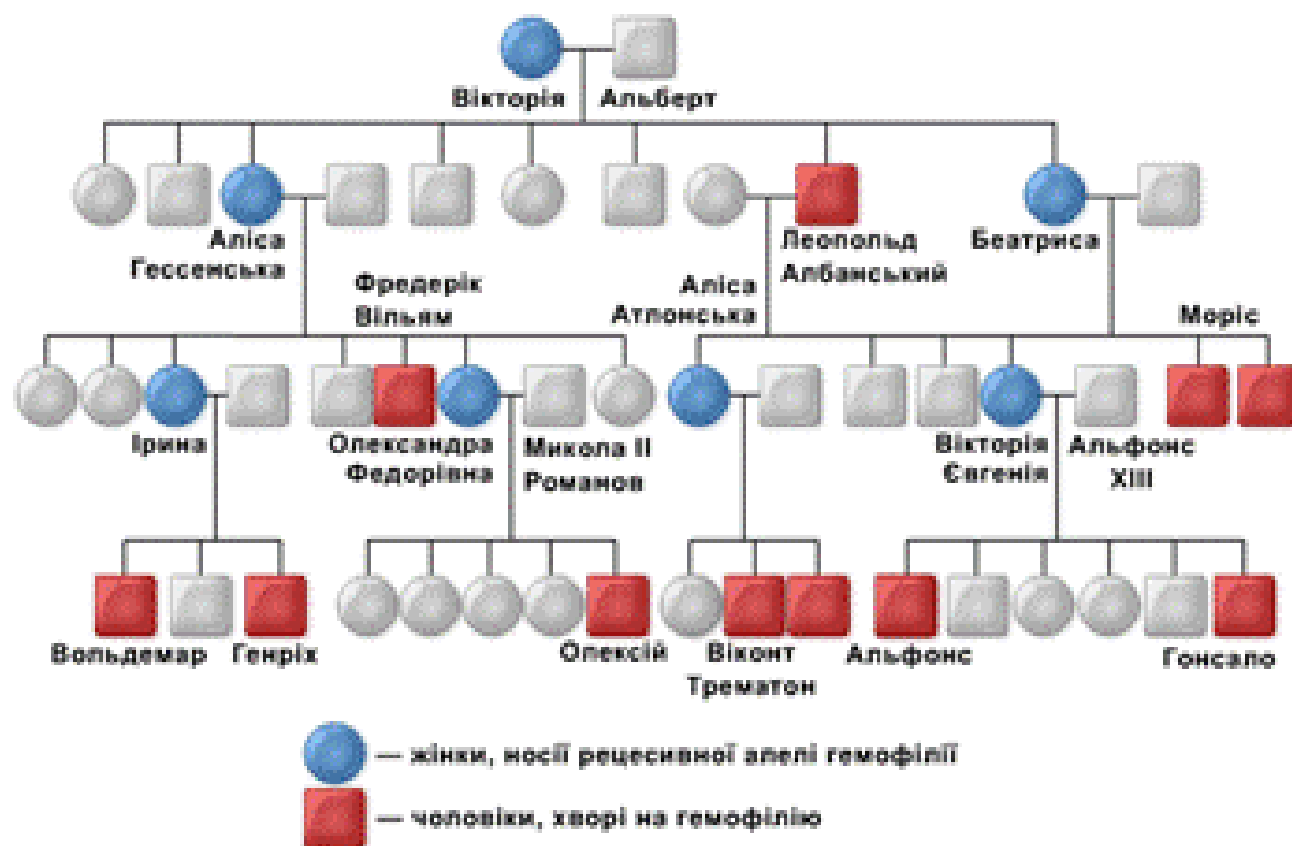
Гемофілію також називають царською хворобою, оскільки ця патологія нерідко зустрічалася серед представників королівської родини. Цікаві факти: королева Вікторія, швидше за все була носієм гемофілії і саме через неї хворобу успадкували інші монархи.

З її дітей один син (Леопольд) сам страждав на гемофілію, а принаймні дві дочки (Аліса і Беатриса) були носіями захворювання, передавши його вже своїм дітям. З кожним поколінням кількість цих жертв збільшувалася, адже в ті часи дбали більше про зміцнення династичних зв'язків і не звертали увагу на зв'язки генетичні.

Вікторія, яка народила 9 дітей, передала свій ген представникам династій, що правили в Великобританії, Німеччині,

Росії, Іспанії. Враховуючи те, що її нащадки побралися ще й з монархами Швеції, Данії, Норвегії, Греції, Румунії, «вікторіанське прокляття» у вигляді гемофілії зачепило ледь не кожен королівський двір Європи.





Родовід королеви Вікторії, де зустрічається гемофілія

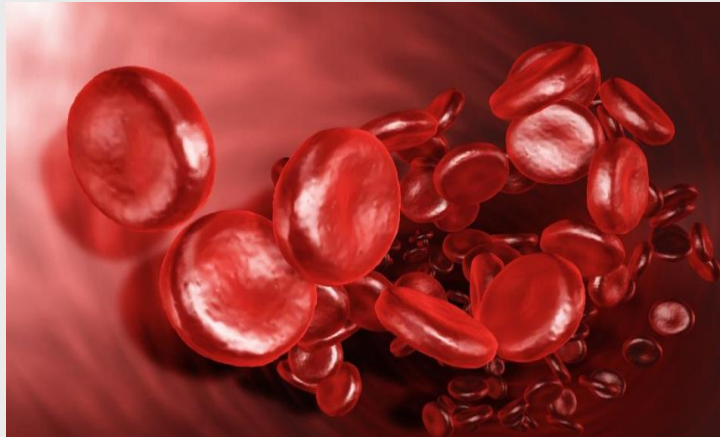
Причини гемофілії

Чому Вікторія була тільки носієм хвороби, але сама не страждала від неї?

Справа у тому, що гени, які зумовлюють розвиток гемофілії, зчеплені зі статевою Х-хромосомою, тому захворювання успадковується за рецесивною ознакою по жіночій лінії. Спадковою гемофілією хворіють практично винятково особи чоловічої статі. Жінки є носіями гену гемофілії, які передають захворювання частині своїх синів.

У здорового чоловіка і жінки-носія з однаковою ймовірністю можуть народитися як хворі, так і здорові сини. Від шлюбу чоловіка, хворого на гемофілію зі здоровою жінкою народжуються здорові сини або доньки-носії. Трапляються також і поодинокі випадки гемофілії у дівчаток, народжених від матері-носія та хворого на гемофілію батька.

При дефіциті того чи іншого фактора згортання своєчасний і адекватний гемостаз стає неможливим. При гемофілії в зв'язку з дефіцитом VIII, IX або інших факторів порушується перша фаза згортання крові – утворення тромбопластину. При цьому збільшується час згортання крові; іноді кровотеча не зупиняється протягом декількох годин.



Гемофілія – типи успадкування

Залежно від дефіциту того чи іншого фактора згортання крові, розрізняють гемофілію А (класичну), гемофілію В (хвороба Кристмаса), гемофілію С та ін.

Класична гемофілія (А) становить переважну більшість (близько 85%) випадків синдрому і пов'язана з дефіцитом VIII фактора згортання (антигемофільного глобуліну), що призводить до порушення утворення активної тромбокінази.

При **гемофілії В**, що становить 13% випадків захворювання, у крові бракує IX фактора (плазмового компонента тромбопластину, фактора Кристмаса), який також бере участь в утворенні активної тромбокінази в I фазі зсідання крові.

Гемофілія С зустрічається з частотою 1-2% і обумовлена недостатчею XI фактора згортання крові (попередника тромбопластину).

На інші різновиди гемофілії припадає менше 0,5% випадків; при цьому може відзначатися дефіцит різних плазмових факторів: V (**парагемофілія**), VII (**гіпопроконвертіємія**), X (**хвороба Стюарта-Прауера**) та інші.

Тяжкість клінічного перебігу гемофілії залежить від ступеня недостатності коагуляційної активності плазмових факторів згортання крові.

При гемофілії важкого ступеня рівень відсутнього фактора становить до 1%, що супроводжується розвитком важкого геморагічного синдрому вже в ранньому дитячому віці. У людини з важкою гемофілією виникають часті крововиливи в м'язи, суглоби, внутрішні органи.

При гемофілії середнього ступеня у дитини рівень плазмового фактора становить 1-5%. Захворювання розвивається в дошкільному віці; геморагічний синдром виражений помірно, трапляються крововиливи в м'язи і суглоби, гематурія. Загострення трапляються 2-3 рази на рік.

Легка форма гемофілії характеризується рівнем фактора вище ніж 5%. Захворювання виникає в шкільному віці, часто в зв'язку з травмами або операціями. Кровотечі не такі часті і менш інтенсивні.



Симптоми гемофілії у дітей

У новонароджених дітей ознаками гемофілії можуть слугувати тривала кровотеча з кукси пуповини, підшкірні гематоми, кефалогематоми. Кровотечі у дітей першого року життя можуть бути пов'язані з прорізуванням зубів, хірургічними втручаннями тощо.

Імовірність посттравматичних кровотеч значно зростає, коли дитина з гемофілією починає ходити. Для дітей після року характерні кровотечі з носа, підшкірні і міжм'язові гематоми, крововиливи у великі суглоби. Загострення геморагічного діатезу трапляються після перенесених інфекцій (ГРВІ, вітрянки, краснухи, кору, грипу та ін.). Зважаючи на постійні і тривалі кровотечі, у дітей з гемофілією є анемія різного ступеня вираженості.



Симптоми гемофілії у дітей до 4-х років:

- 1) кров'яні виділення з пупкової ранки;
- 2) гематоми, які, маючи спочатку точковий характер, поширюються на різні ділянки тіла і локалізуються як підшкірно, так і на слизових;
- 3) кровотечі, що виникають після проведення профілактичних щеплень та інших ін'єкцій.

Крім перерахованих вище ознак хвороби, у дітей починаючи з 2-3-річного віку можна спостерігати такі симптоми, як суглобові, а також малі крововиливи капілярів (петехії), які утворюються без причини при невеликих фізичних навантаженнях.

Гемофілія у дітей від 4 років і до шкільного віку найчастіше представлена:

- 1) частими носовими кровотечами;
- 2) кровотечами з ясен;
- 3) наявністю крові в сечі (гематурія);
- 4) великими синцями (гемартрозами), розвиток і тривалий перебіг яких сприяє появі хронічних контрактур, артропатій;
- 5) виявленням в калі дитини елементів крові, що свідчить про початкову стадію анемії;
- 6) прогресуванням кровотеч, локалізованих у внутрішніх органах;
- 7) можливими крововиливами всередину мозку, що несуть загрозу важкого ураження нервової системи.

Характерною ознакою гемофілії є відтермінований характер кровотечі (розвивається через декілька годин після травми).



Симптоми гемофілії у чоловіків:

У зрілому віці захворювання тільки прогресує. Крім уже наявних з дитинства ознак хвороби, до неї додаються нові симптоми, що завдають організму куди більшої шкоди:

- 1) черевні кровотечі;
- 2) наявність синців, які свідчать як про підшкірні, так і внутрішньом'язові крововиливи.
- 3) анемія викликані носовими, шлунково-кишковими кровотечами, виділеннями крові з ясен, а також сечовивідних каналів;
- 4) крововиливи в кісткову тканину, що призводять до її омертвіння;
- 5) гангрена і можливий параліч, що утворилися внаслідок гігантських гематом;
- 6) кровотечі слизової горла, а також гортані;
- 7) суглобові крововиливи сприяють прогресуванню остеоартрозу, що призводить до інвалідності. Причиною цього є обмеження рухливості суглобів і атрофія м'язів кінцівок.

Симптоматика гемофілії у жінок

Хоча частота появи гемофілії у дівчаток і жінок мала, проте повністю не виключена. Перебіг хвороби має легку форму, а найчастіше бувають такі симптоми:

- 1) рясні менструальні виділення;
- 2) кровотечі, що виникають після видалення піднебінних мигдалин або зуба;
- 3) носові кровотечі;
- 4) хвороба Віллебранда.



Лікування гемофілії

На жаль, це спадкове захворювання в наш час невиліковне, можна тільки проводити терапію і контролювати періодичні прояви симптомів. Лікування гемофілії доцільно проводити в спеціальних клініках. При цьому пацієнт завжди повинен мати у себе «Книжку хворого на гемофілію», яка містить дані про групу крові пацієнта, його резус-фактор, різновид хвороби і ступінь тяжкості.

Лікування захворювання необхідно починати, перш за все, з визначення його типу. Подальша терапія ґрунтується на введенні в кров відсутніх факторів зсідання. Їх отримують завдяки донорській крові, а також крові тварин, яких вирощують в певних умовах спеціально для цих цілей. Важливо не допустити передозування фактора, адже це може довести пацієнта до анафілактичного шоку.

Відповідно, при типі гемофілії «А» у кров вводиться VIII фактор, при типі «В» – IX фактор і т.д.

Важливо! При гемофілії заборонені внутрішньом'язові, внутрішньошкірні і підшкірні введення. Всі препарати необхідно вводити в вену або перорально. При проведенні будь-яких операцій хворим на гемофілію вводять антигемофільні препарати.



Профілактика гемофілії

Найважливіше місце при боротьбі із захворюванням має профілактика. Сім'ям, де є жінка-носій або хворий на гемофілію чоловік, не рекомендується заводити дітей природним шляхом. Виходом тут буде тільки здійснення процедури ЕКО-запліднення, що проводиться за певних умов.

Людям, хворим на гемофілію, з раннього віку рекомендується уникати травмування різного роду: їм заборонено займатися не тільки фізичною працею, а й брати участь у травматичних видах спорту, таких, як хокей, бокс, футбол і т. д. Зі спортивних дисциплін допустимо тільки плавання.

При цьому захворюванні категорично заборонено приймати протизапальні та знеболювальні препарати, які розріджують кров.

Проводячи профілактику і лікування гемофілію можна частково нейтралізувати, але до кінця позбутися її проявів поки неможливо.

Попри це, люди з цим діагнозом при дотриманні приписів лікарів, як правило, доживають до старості.

До слова. Генетичне захворювання гемофілія визнано найдорожчим у світі. Дороге лікування обумовлено високою вартістю медикаментів, які виготовляються з плазми донорської крові. Щорічне лікування одного гемофіліка обходиться приблизно в 12 тисяч доларів.

Друга фаза згортання крові – утворення тромбіну. Порушення цієї фази нерідко спостерігається при захворюваннях печінки внаслідок зниження синтезу в ній факторів **II (протромбіну), V (ас-глобуліну, проакцелерину), VII (проконвертину)** і може призвести до гіпокоагуляції. Такі порушення настають при гіпо- й авітамінозі хінонів (вітамінів групи К), в результаті якого змінюється процес утворення II, VII та інших плазмових факторів згортання крові (при механічній жовтяниці, ентериті, обширній резекції тонкої кишки, лікарському дисбактеріозі).

Порушення другої фази зсідання крові виникає при хворобах нирок внаслідок посиленого виділення з сечею V і VII і спадковому дефіциті факторів II, V і VII. Збільшення вмісту в крові компонентів протизсідальної системи крові – антитромбінів і гепарину (при системних хворобах сполучної тканини, лейкозі, анафілактичному шоку, передозуванні гепарину) також зумовлює зниження утворення тромбіну, що призводить до кровоточивості.

При порушенні цієї фази виникає **геморагічний діатез**, пов'язаний із зменшенням синтезу фібриногену в печінці, легенях або із спадковою гіпо- та афібриногенемією і дефіцитом фібрин-стабілізуєчого фактора (фактора XIII). Проте значно частіше **порушення третьої фази згортання** крові є наслідком посилення фібринолізу при травмі (операції) легень, матки, підшлункової залози, при опіку, шоку. Це зумовлено підвищеним надходженням у кров активаторів профібринолізину (плазміногену) – тканинних, бактеріальних фібринокіназ, лейко- та еритроцитарних активаторів, компонентів калікреїн-кінінової і комплементарної систем, комплексів гепарину з фібриногеном, профібринолізом й адреналіном (ці комплекси забезпечують неферментативний фібриноліз, за Б. А. Кудряшовим).



Порушення тромбоцитарно-судинного гемостазу

проявляються у вигляді тромбоцитопенії (зменшення вмісту тромбоцитів нижче 200×10^9 в 1 л) і тромбоцитопатії (якісна неповноцінність тромбоцитів при нормальному або зниженому їх вмісті у крові).

Причиною розвитку **тромбоцитопенії** нерідко є імунні реакції, що виникають при несумісності тромбоцитарних антигенів матері і плода, зміні антигенної структури тромбоцитів під впливом вірусів (краснуха, кір), лікарських засобів (сульфаніламідні препарати, натрію пара-аміносаліцилат), у разі вироблення антитромбоцитарних аутоантитіл (хронічний лімфолейкоз, системні хвороби сполучної тканини, ідіопатична тромбоцитопенія). Тромбоцитопенія розвивається внаслідок дії на мегакаріоцитарний росток кісткового мозку іонізуючого випромінювання, хімічних речовин або витіснення його пухлинними метастазами, лейкозними інфільтратами.

До причин тромбоцитопенії належить також механічне ушкодження тромбоцитів при спленомегалії, штучних клапанах серця, а також посилене споживання тромбоцитів при локальному і генералізованому внутрішньосудинному зсіданні крові. Зниження тромбоцитопоезу може бути спадковим дефектом утворення тромбоцитів, у тому числі дефіцитом тромбоцитопоетинів.

Механізм розвитку **тромбоцитопенії** пов'язують з трьома факторами:

- 1) посиленням руйнуванням;
- 2) недостатньою продукцією;
- 3) підвищенням використання тромбоцитів.

Загальні принципи фармакокорекції охоплюють переливання свіжої крові, антигемофільної плазми (гемофілія), застосування антигемофільного глобуліну, гемостатичних засобів, усунення порушень скоротливої здатності і проникності стінки судин, нормалізацію тромбоцитопоезу та продукції плазмових факторів зсідання крові.

2. Підвищене згортання крові (гіперкоагуляція)

Підвищене згортання крові (гіперкоагуляція) може бути зумовлене різними механізмами, наприклад активацією згортання крові при збудженні симпатoadреналової системи (біль, стрес) і підвищеному надходженні в кров прокоагулянтів та активаторів зсідання крові при масивному ушкодженні тканин (травма, запалення, шок, відшарування плаценти тощо).

Геморагічний діатез охоплює гіпокоагуляційні коагулопатії і тромбоцитопатії. **Тромбофілічний діатез** представлений гіперкоагуляційними коагулопатіями, тромбоцитозами і вазопатіями. **Тромбогеморагічний синдром** характеризується схильністю до тромбоутворення, що поєднується з кровоточивістю. В умовах патології порушується фізіологічна рівновага між згортальною і протизгортальною системами крові.

Тромбоцитоз – збільшення кількості тромбоцитів в одиниці об'єму крові (1 мкл). Кількість тромбоцитів підпорядкована нервово-вегетативним і гормональним впливам.

Тромбоцитоз супроводить багато захворювань (лейкемію, поліцитемію, вторинну анемію), можлива поява його і після оперативних втручань. Збільшення кількості тромбоцитів – один із факторів підвищення зсідання крові.

Тромбоцитопенія – зменшення кількості тромбоцитів в одиниці об'єму крові (1 мкл) – одна з найчастіших форм геморагічного діатезу.

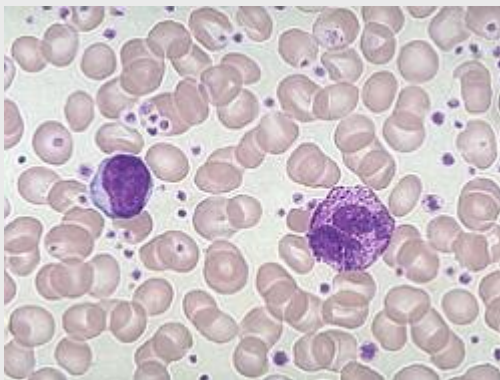
Причинами тромбоцитопенії можуть бути:

- 1) імуно-алергічні реакції (ізо- й аутосенсibiliзація хініном, антибіотками та ін.);
- 2) іонізуюче випромінювання (променева хвороба);
- 3) інфекції;
- 4) спадкові фактори та ін.

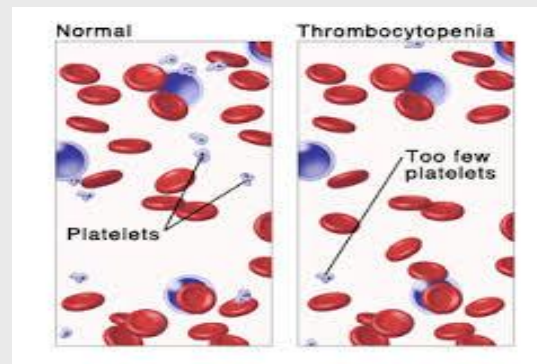
Механізм розвитку тромбоцитопенії полягає в тому що пригнічене вироблення тромбоцитів або їх надмірне руйнування в крові під впливом етіологічних факторів призводить до підвищення проникності стінки капілярів зниження їх тонуусу (нестача серотоніну), а також рівня тромбоцитарних факторів зсідання крові і ретрактозу.

Основні клінічні ознаки: кровотеча із слизових оболонок носа, ясен, матки, кишок, крововиливи в шкіру. Тривалість кровотечі – понад 10 хв (за Дукою), в нормі – 2-3 хв; утворення ендogenousного тромбопластину порушене.

Загальні принципи фармакокорекції полягають в усуненні основного захворювання, застосуванні гемостатичних (кальцію хлорид, рутин, аскорбінова кислота, амінокапронова кислота) і стероїдних препаратів (кортизон, преднізолон), усуненні алергену, вітамінотерапії.



Тромбоцитоз



Тромбоцитопенія

Тромбоцитопатія – група геморагічних синдромів, зумовлених вродженою або набутою якісною неповноцінністю, дисфункцією тромбоцитів. Тромбоцитопатія є однією з найчастіших причин кровоточивості.

Розрізняють **спадкові тромбоцитопатії і набуті** (ауто-, ізоімунні реакції), що супроводять гемобластози, анемію (пов'язану з дефіцитом ціанокобаламіну), хронічну недостатність нирок, вживання деяких лікарських засобів, дію токсинів, масивні тромбози та ін.

Кількість тромбоцитів у крові при тромбоцитопатії практично не змінюється. Знижені процеси адгезії (осідання тромбоцитів на ушкодженій поверхні внутрішньої оболонки судин) та агрегації (прилипання тромбоцитів один до одного під впливом факторів зсідальної системи крові). Розвивається мікроциркуляторний тип кровоточивості (кровотечі з носа, матки, геморагічний висип на шкірі та ін.)

Загальні принципи фармакокорекції охоплюють усунення основного захворювання й алергену, застосування гемостатичних препаратів, нормалізацію тромбоцитопоезу.

3. Коагулопатія

Коагулопатія – порушення функції згортальної системи крові; можуть бути вродженими (спадковими) та набутими.

Вроджені коагулопатії виникають як результат генетично зумовленого дефіциту одного з факторів згортання крові, що, як правило, передається спадково.

Набуті коагулопатії розвиваються при деяких захворюваннях і станах, пов'язаних з ураженням органів, виробляються фактори згортання, нестачі в організмі з (вітамінів групи К), внаслідок ураження печінки акушерської патології, операції на легенях, цирозу печінки, травми матки, підшлункової залози тощо.

Механізм розвитку спадкової коагулопатії

Дефіцит або відсутність в організмі факторів VIII (антигемофільного глобуліну), IX (Кристмас-фактора), XI (плазмового попередника тромбопластину) **призводить до порушення 1 фази** зсідання крові, утворення тромбопластину і виникнення гемофілії А, В і С.

Порушення 2 фази згортання крові – утворення тромбіну – зумовлене недостатністю факторів V (проакцелерину) і VII (проконвертину) і може мати набутий характер (нестача хінонів, порушення протромбінотворної функції печінки).

Порушення 3 фази зсідання крові – утворення фібрину – настає внаслідок зменшення або відсутності фібриногену (спадкова афібриногенемія, природжений дефіцит фактора XIII, зниження вироблення фібриногену при ураженні печінки, легень, кісткового мозку, матки, підшлункової залози).

Основні клінічні симптоми коагулопатій: підвищена кровоточивість при травмах, порізах, оперативних втручаннях, утворення підшкірних і внутрішньом'язових гематом, збільшення тривалості зсідання крові, різке зниження тромбопластиноутворення.

Для виявлення порушень у системі гомеостазу використовують **тести**, які дають змогу оцінити різні фази зсідальної і протизсідальної систем; час рекальцифікації плазми; толерантність плазми до гепарину; протромбіновий (тромбопластиновий) склад плазми, або протромбіновий індекс; тромбіновий склад плазми; час ретракції кров'яного згустка тощо.

Дякую за увагу!