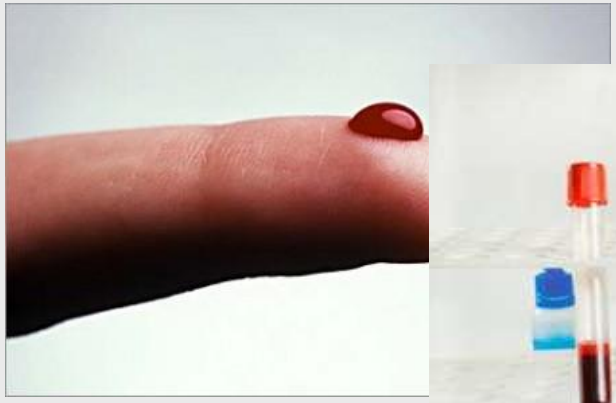
ЛЕКЦІЯ № 11, 12
з курсу «Гематологія» на тему:
«ПОРУШЕННЯ ЗСІДАННЯ КРОВІ»

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



ПЛАН

1. Знижене зсідання крові (гіпокоагуляція).
2. Підвищене зсідання 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., Слюсарєв 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. Третяк Н. М. Гематологія. Київ : Зовнішня торгівля, 2005. 240 с.

1. Знижене зсідання крові (гіпокоагуляція)

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

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

Порушення зсідання крові проявляється зниженням і підвищенням його.

Зниження зсідання 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 зсідання 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).

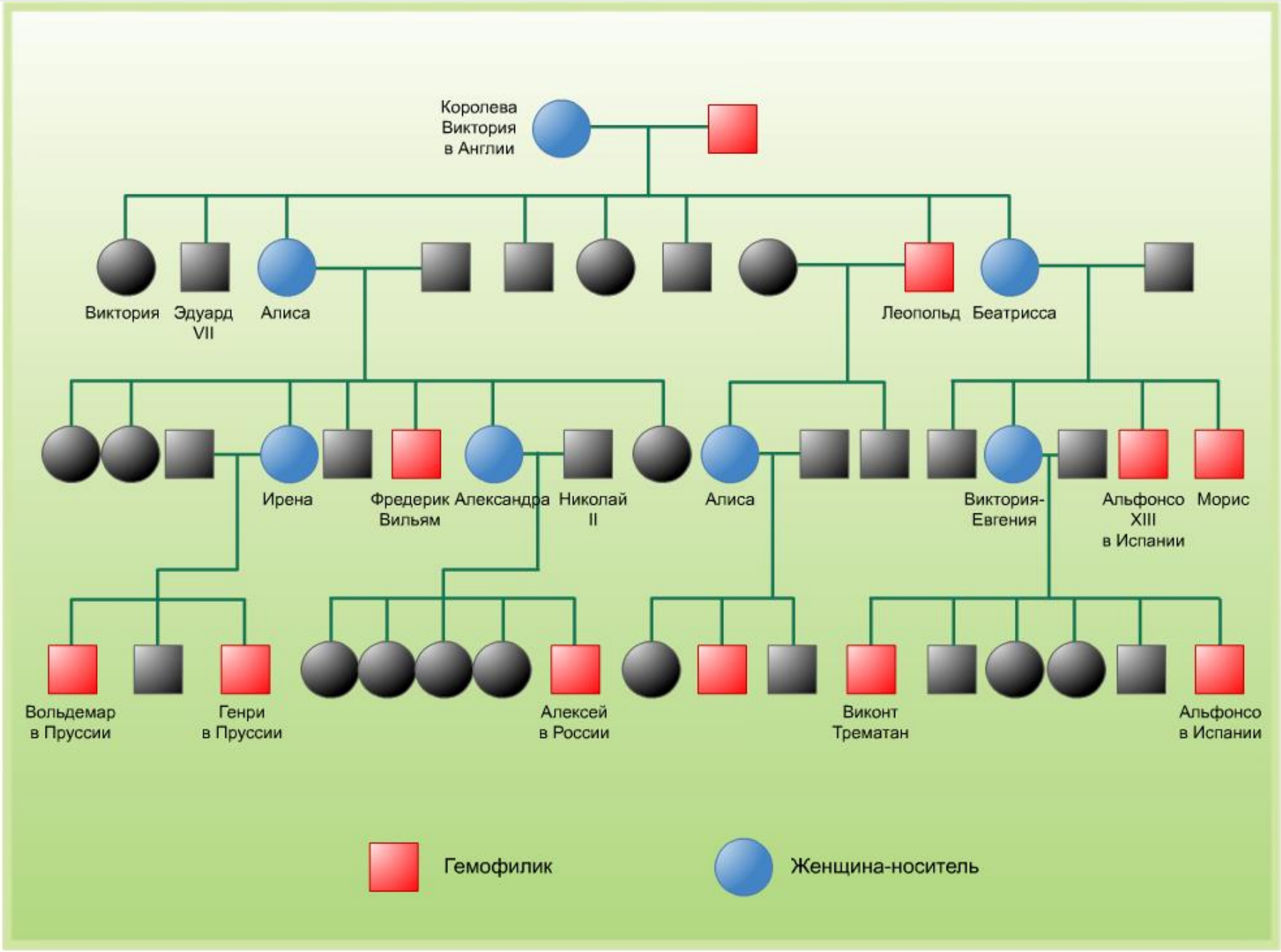
Гемофілія – це генетичне захворювання, яке пов'язане з порушенням зсідання крові. Ця патологія відома з давніх часів: ще в II столітті до нашої ери описувалися випадки загибелі хлопчиків від безперервної кровотечі, що виникає після процедури обрізання. Термін «гемофілія» був запропонований у 1828 році 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.



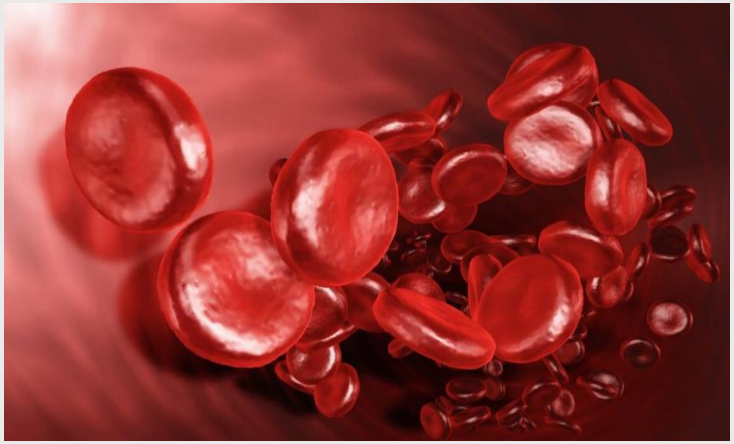
Наследование гемофилии на примере генеалогического дерева королевской династии в Англии.

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 дочки-носії. Трапляються також і поодинокі випадки гемофілії у дівчаток, народжених від матері-носія і хворого на гемофілію батька.

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



Гемофілія – типи успадкування

Залежно від дефіциту того чи іншого фактора зсідання 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 зсідання (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 недостачею XI фактора зсідання крові (попередника тромбопластину).

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

Тяжкість клінічного перебігу гемофілії залежить від ступеня недостатності коагуляційної активності плазмових факторів зсідання 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 й менш інтенсивні.

Симптоми гемофілії у дітей

У новонароджених дітей ознаками гемофілії можуть служити 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) анемії, 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 зсідання 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 зсідання крові (при механічній жовтяниці, ентериті, обширній резекції тонкої кишки, лікарському дисбактеріозі).

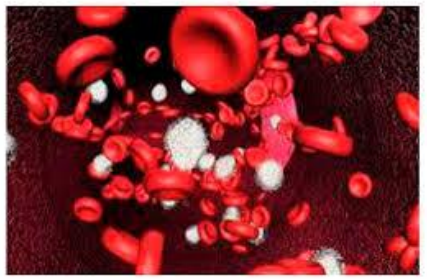
Порушення другої фази зсідання крові виникає при хворобах нирок внаслідок посиленого виділення з сечею V і VII і спадковому дефіциті факторів II, V і VII. Збільшення вмісту в крові компонентів протизсідальної системи крові – антитромбінів і гепарину (при системних хворобах сполучної тканини, лейкозі, 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 фібринстабілізуючого фактора (фактора XIII). Проте значно частіше **порушення третьої фази зсідання** 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).

Геморагічні діатези – це група захворювань, які характеризуються підвищеною схильністю організму до кровотеч і крововиливів.

Геморагічні діатези мають різну етіологію та механізми розвитку. Геморагічний діатез може виникати як самостійне захворювання, а також розвиватися при інших патологічних станах. У цьому випадку говорять про вторинний геморагічний діатез. Розрізняють вроджені та набуті геморагічні діатези. Вроджений або спадковий геморагічний діатез характерні для таких захворювань як геморагічна телеангіектазії, гемофілії, хвороба Гланцмана, тромбоцитопатії у дітей і т.д.

Набутий геморагічний діатез у дітей і дорослих є проявом захворювань, пов'язаних зі зсіданням крові та станом судинної стінки. До них відносяться геморагічна пурпура, спадкова і дезагрегаційні тромбоцитопатії, геморагічний васкуліт, ураження судин при хворобах печінки, отруєннях ліками, інфекціях.



Залежно від причин і механізму розвитку розрізняють такі **типи (групи) діатезу:**

1. Діатези, зумовлені порушенням тромбоцитарного гемостазу. До цієї групи відносяться тромбоцитопатії та тромбоцитопенії. Також можуть виникати при порушенні імунітету, хворобах нирок і печінки, вірусних інфекціях, під впливом хіміотерапії і великих доз радіації.
2. Діатези, які виникають внаслідок порушення зсідання крові. До цієї групи відносять гемофілії А, В, С, фібринолітичну пурпуру та ін. Ці діатези можуть виникати внаслідок прийому антикоагулянтів або фібринолітиків.
3. Діатези, обумовлені порушенням цілісності судинної стінки. До них відносять авітаміноз С, геморагічний васкуліт, геморагічні телеангіектазії.
4. Діатези, що виникають внаслідок як тромбоцитарного гемостазу, так і порушення зсідання крові. До цієї групи відносять хворобу Віллебранда, тромбо-геморрагічний синдром. Такий діатез може виникати при променевій хворобі, гемобластозах та інших хворобах.

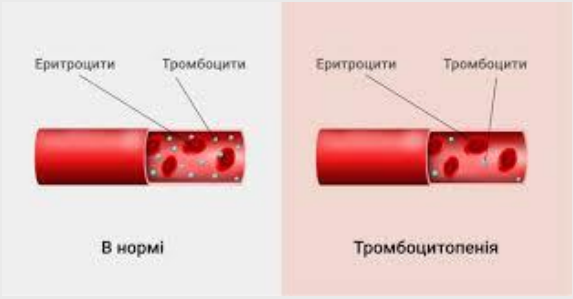
Виділяють п'ять типів кровоточивості.

- ***Гематомний тип кровоточивості*** – зазвичай спостерігається при гемофілії, при цьому відзначається наявність великих гематом, крововиливів у суглоби, кровоточивість після операцій.
- ***Капілярний тип кровоточивості*** – характерний для тромбоцитопенії, спадкової та дезагрегаціоної тромбоцитопатії. При такому типі кровоточивості відзначаються дрібні крововиливи у вигляді петехій або **екхімозів** (дрібних гематом, більших за петехії), а також кровотечі з носа, ясен, маткові та шлункові кровотечі.
- ***Змішаний тип*** – характеризується наявністю гематом і дрібних плямистих висипань на шкірі. Спостерігається при прийомі антикоагулянтів і тромбо-геморагічному синдромі.
- ***Пурпурний тип*** – характеризується дрібними симетричними висипаннями на нижніх кінцівках. Такий тип кровоточивості проявляється при геморагічних васкулітах.
- ***Мікроангіоматозний тип кровоточивості*** – характеризується повторюваними кровотечами. Виникає при спадкових порушеннях розвитку дрібних судин.

Симптоми геморагічного діатезу

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) посиленим руйнуванням;

2) недостатньою продукцією;

3) підвищеним використанням 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.

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), (симптомокомплекс Верльгофа) – первинна тромбоцитопенія з аутоімунним механізмом утворення антитромбоцитарних антитіл.

Основна ознака захворювання – зниження кількості тромбоцитів менше 150х109 /л (норма тромбоцитів крові – 180-320х109/л).

Ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (аутоімунну) слід відрізняти від імунної (гетероімунної) тромбоцитопенії, що виникає після перенесеної вірусної інфекції або прийому деяких лікарських препаратів. Гетероімунні тромбоцитопенії зазвичай гостро виникають у дітей та осіб літнього віку. Після відміни препарату кількість тромбоцитів поступово відновлюється. Кровоточивість звичайно виражена незначно. У подальшому тромбоцитопенія не виникає на відміну від аутоімунної тромбоцитопенічної пурпури, що має хронічний перебіг.

Патогенез. Деструкція тромбоцитів, покритих аутоантитілами (імуноглобулінами класу G), виникає внаслідок їх фагоцитозу макрофагами в селезінці, печінці або в обох органах. Середня тривалість життя тромбоцитів при ІТП нерідко скорочується до 15 годин, тоді як в нормі вона складає 220 годин. Антитіла можуть бути направлені як проти антигенів тромбоцитів, так і проти антигенів мегакаріоцитів. В останньому випадку кількість мегакаріоцитів в кістковому мозку хворих понижується.

Класифікація

За перебігом розрізняють 2 форми ІТП:

1. ***Гостра*** – з раптовим початком у дітей віком від 2 до 6 років та спонтанним одужанням до 6 місяців.
2. ***Хронічна*** – із прихованим початком, рідкими спонтанними ремісіями і частими рецидивами. Пік захворюваності у віці від 20 до 40 років.

Хронічні форми поділяються на варіанти:

- з рідкими рецидивами;
- з частими рецидивами;
- безперервнорецидивуючий перебіг.

За періодом хвороби виділяють загострення (криз), клінічну ремісію (відсутність будь-яких проявів геморагічного синдрому при збереженні тромбоцитопенії) та клініко-гематологічну ремісію.

Клінічна картина

Хронічною формою ІТП хворіють переважно жінки (3:1). Кровоточивість носить мікроциркуляторний характер: крововиливи на шкірі мають вигляд петехій та екхімозів, виникають після невеликих травм чи спонтанно, локалізуються найчастіше на передній поверхні тулуба чи кінцівок. Початок захворювання буває як гострим, так і поступовим, коли тромбоцитопенія виявляється випадково при помірно виражених клінічних проявах. Основним симптомом захворювання є кровоточивість петехіально-плямистого типу у вигляді шкірних геморагій та кровотеч із слизових оболонок. Великі крововиливи з'являються в місцях ін'єкцій. Спостерігаються як свіжі, так і старі шкірні геморагії. У таких хворих позитивні симптоми джгута і щипка.

Симптоми ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури

Характерною ознакою захворювання є кровотечі із слизових оболонок: носові, з ясен, шлунково-кишкові, ниркові, кровохаркання, у жінок маткові кровотечі у вигляді метрорагій. Кровотечі з ясен виникають після екстракції зубів. Гематурія, мелена, кривава блювота – нехарактерні. У 10-20% хворих відмічається помірна спленомегалія (частіше за даними УЗД).

Діагностичні критерії

1. Відсутність зв'язку кровоточивості з будь-яким попереднім чи фоновим захворюванням.

2. Геморагічний синдром з петехіально-екхімозним типом кровоточивості.

3. Тромбоцитопенія в периферичній крові (нижче 150-100×109/л – до одиничних тромбоцитів в препараті).

4. Позитивні «судинні» проби (джгута, щипка, манжеткова та ін.).

5. «Відпечаткові» крововиливи на шкірі (при носінні тісного одягу, поясів, після глибокої пальпації та ін.)

6. Подовження часу капілярної кровотечі (проба Д'юка) при нормальних показниках часу зсідання крові за Лі-Уайтом.

7. Порушення ретракції кров'яного згустку (зниження індексу менше 40%)

8. Виявлення антитромбоцитарних антитіл (за методом Діксена, за даними ІФА).

9. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класу G.

10. Поєднання тромбоцитопенії з аутоімунною гемолітичною анемією (позитивна пряма проба Кумбса) – синдром Еванса-Фішера.

У периферичній крові після рясної кровотечі – картина гострої постгеморагічної анемії, при повторних епізодах – хронічна постгеморагічна анемія різного ступеня вираженості. В кістковому мозку – гіперплазія мегакаріо- та еритроцитарного паростків.

Атаксія-телеангіектазія

Атаксія-телеангіектазія (АТ або А-Т), також відома як атактично-телеангіоектатичний синдром або синдром Луї-Бар, – рідкісне, нейродегенеративне, аутосомно-рецесивне захворювання, що викликає важку інвалідність. Атаксія вказує на порушення координації, а телеангіектазія на невеликі розширені кровоносні судини, обидві ознаками характерні для даного захворювання.

А-Т вражає різні частини тіла:

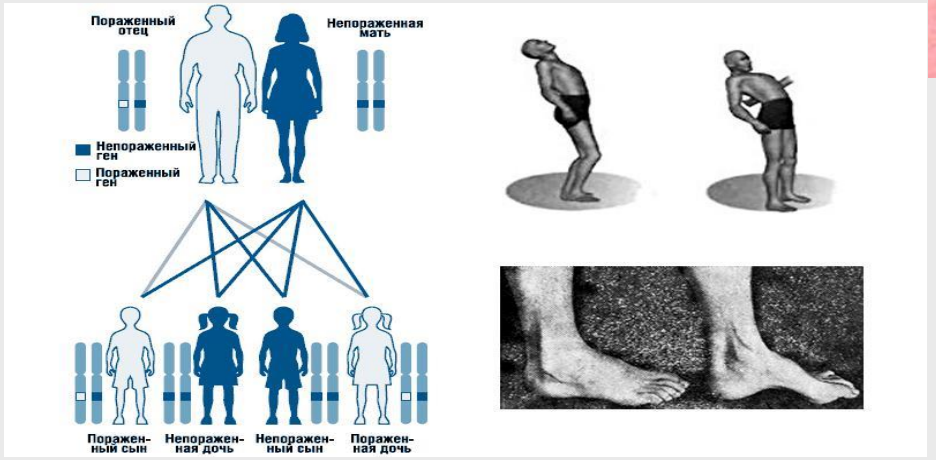
1) вражає певні ділянки мозку, включаючи мозочок, викликаючи труднощі з пересуванням і координацією;

2) послаблює імунну систему, викликаючи схильність до інфекції;

3) запобігає відновленню пошкоджених ДНК, збільшуючи ризик раку.

Найчастіше симптоми вперше з'являються в ранньому дитинстві (стадії малюка), коли діти починають ходити. Хоча зазвичай вони починають ходити в нормальному віці, вони похитуються або коливаються при ходьбі, стоячи або сидячи, може здаватися, ніби вони п'яні (***атаксія***). Наприкінці дошкільного і початку шкільного віку, у них виникають при зміні погляду природним чином з одного місця в інше (***окорухова апраксія***). У них розвивається невиразна або спотворена мова (***дизартрія***) і проблеми з ковтанням. Деякі частіше хворіють на інфекції дихальних шляхів.У зв'язку з тим, що не всі діти розвиваються в тій же манері й з різним темпом, може пройти кілька років, перш ніж буде виставлений правильний діагноз. Більшість дітей з А-Т мають стабільну неврологічну симптоматику протягом перших 4-5 років життя, але в молодшому шкільному віці починає проявлятися збільшення проблем.

Телеангіектазія (розширені кровоносні судини) по білковій оболонці (склері) очей, роблячи їх червоними. Не виникають в грудних дітей, можуть вперше з'являтися у віці 5-8 років. Телеангіектазії можуть також з'являються на ділянках шкіри, відкритих для сонячних променів.



Геморагічний васкуліт

Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха, IgA - асоційований васкуліт) – це системне захворювання, викликане поширеним запаленням дрібних судин, артеріол, дрібних капілярів, а також навколосудинним набряком з інфільтрацією клітинами крові. Зазвичай спостерігається ураження шкіри, шлунково-кишкового тракту та нирок. Поширеність геморагічного васкуліту (ГВ) досягає 23-25 на 10000 населення.

Етіологія. До етіологічних (пускових) факторів ГВ відносять: інфекції (респіраторні, вірусні, стрептококові, тощо), вакцинації, укуси комах, переохолодження. Наведені фактори запускають судинну відповідь з ураженням дрібних судин кров'яного русла у вигляді відкладення специфічних імунних депозитів, а також порушенням системи зсідання крові і зміною в'язкості самого субстрату крові.

Патогенез. На сенсибілізованому фоні повторна дія факторів викликає гострий імунокомплексний ангіїт дрібних судин з масивним пошкодженням ендотеліальних клітин і запуском синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання. У хворих в активній фазі хвороби знаходять підвищення в сироватці крові IgA і ЦІК, що містять IgA. При тяжких формах знаходять фібринові змішані тромби в мікросудинах: в петлях клубочків, кишечнику, головному мозку (мікротромбоваскуліт).

Загальноприйнятої класифікації ГВ немає. У робочих класифікаціях ГВ, які запропоновані і використовуються в клінічній практиці, визначення клінічних форм базується на врахуванні комбінації клінічних симптомів, наявність яких відображена в назві клінічної форми або на основі виділення провідного клінічного синдрому (шкірна, або проста, суглобова, абдомінальна, блискавична форми, з підкресленням наявності шкірного варіанту при всіх формах.

Передбачається визначення ступеня тяжкості, варіантів перебігу (***гострий*** – до 1,5-2 міс, ***затяжний*** – до 6 міс, ***хронічний рецидивуючий*** – понад 6 міс і більше з періодами загострення ремісії).

За ступенем тяжкості геморагічного васкуліту виділяють:

Клінічна картина. Захворювання проявляється декількома або одним синдромами:

Шкірний: зустрічаються дуже часто і характеризуються мономорфними симетричними висипаннями папульозно – геморагічного характеру на розгинальних поверхнях кінцівок, які зберігають пігментацію (IV (пурпурний) тип кровоточивості).

Шкірний синдром характерний на самому початку геморагічного васкуліту і спостерігається у всіх хворих. Він характеризується дифузними плямисто-папульозними геморагічними елементами різного розміру (частіше дрібними), які не зникають при натисканні. У деяких випадках спостерігається уртикарний висип. Висипання зазвичай розташовуються симетрично на шкірі гомілок, стегон і сідниць, в області великих суглобів, рідше – на шкірі рук і тулуба.

Рясність висипань часто корелює з тяжкістю геморагічного васкуліту. При найбільш важкому його перебігу в центрі деяких елементів висипу розвивається некроз і утворюється виразка. Після висипки залишається довгострокова гіперпігментація. При хронічному перебігу геморагічного васкуліту з частими рецидивами на шкірі після висипки виникає лущення.

Суглобовий: виникає разом з шкірним або після нього у більшості хворих. Можуть спостерігатися тільки артралгії різної інтенсивності або поліартрит, обумовлений периартритом і синовіїтом. Характерно втягнення в процес крупних суглобів (колінні, тощо), симетричність.

Суглобовий синдром розвивається у 70% пацієнтів з геморагічним васкулітом. Ураження суглобів можуть носити короткочасний характер у вигляді легкої артралгії або зберігатися протягом декількох днів з вираженим больовим синдромом, що супроводжується іншими симптомами артриту (почервоніння, набряк) і призводити до обмеження рухів в суглобі. Типовим для геморагічного васкуліту є летючий характер ураження із залученням переважно великих суглобів, частіше колінних і гомілковостопних.

Суглобовий синдром може з'явитися в початковому періоді геморагічного васкуліту або виникнути пізніше. Найчастіше він має минущий характер і ніколи не призводить до стійкої деформації суглобів.

Абдомінальний: частіше спостерігаються у дітей (54-72%), проявляється інтенсивними нападоподібними болями в животі, нудотою, блювотою, появою крові у блювотних масах і калі.

Абдомінальний синдром може передувати шкірно-суглобовим проявам геморагічного васкуліту або супроводжувати їх. Він проявляється болями в животі різної інтенсивності від помірних до нападоподібних по типу кишкової кольки. Пацієнти часто не можуть вказати точну локалізацію болю, скаржаться на порушення стільця, нудоту та блювоту. Болі в животі можуть з'являтися кілька разів протягом доби і проходять мимоволі або в перші кілька днів лікування. У важких випадках геморагічного васкуліту виникають шлунково-кишкові кровотечі, що супроводжуються кривавою блювотою і присутністю крові в калових масах.

Нирковий: виникає у 12-50% хворих, проявляється як нефрит з сечовим або нефротичним синдромами. При гострих формах ГВ закінчується одужанням, при хронічнорецидивуючому перебігу – можливий перехід в хронічний нефрит з розвитком хронічної ниркової недостатності.

Ураження нирок є найстійкішим синдромом геморагічного васкуліту і може призводити до розвитку ниркової недостатності.

Крім типових локалізацій доведена можливість ураження судин головного мозку, мозкових оболонок та проявляється запамороченням, дратівливістю, головним болем, епіприступами і може призвести до розвитку геморагічного менінгіту або крововиливу в речовину головного мозку (геморагічний інсульт).

Ураження інших органів при геморагічному васкуліті відбуваються досить рідко. Це може бути геморагічна пневмонія у вигляді кашлю з прожилками крові в мокротинні та задишки, крововиливи в ендокард, геморагічний перикардит, міокардит.

Захворювання протікає з лихоманкою (субфебрильною або фебрильною), нерідко з алергічними реакціями (кропивниця, набряк Квінке).

Діагностичні критерії

1. Переважання уражень шкіри з наявністю запальної основи (еритема), з ущільненням, підвищенням елементів висипки, їх симетричність, залишкова пігментація сірого кольору і т.д.
2. Комбінація папульозно-геморагічного висипу на шкірі з суглобовим і абдомінальним синдромами, типова тріада).
3. Чергування періодів сильного болю при абдомінальному синдромі з безбольовими проміжками (1-3 год) і купуванням болю після призначення гепаринотерапії.
4. Підвищення в сироватці IgA і IgA-вмісних ЦІК.
5. Гіперфібриногенемія, збільшення СРБ.
6. Протеїнурія, мікро- і макрогематурія в сечі при ураженні нирок.
7. Позитивні результати паракоагуляційних тестів (ЕТ, ПСТ) при розвитку ДВЗ – синдрому.
8. Нормальний вміст тромбоцитів.

2. Підвищене зсідання крові (гіперкоагуляція)

Підвищене зсідання крові (гіперкоагуляція) може бути зумовлене різними механізмами, наприклад активацією зсідання крові при збудженні симпатоадреналової 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 зсідальною і протизсідальною 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, поліцетимію, 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.

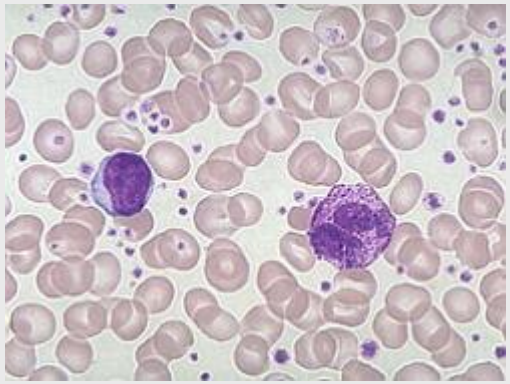
Причинами тромбоцитопенії можуть бути:

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

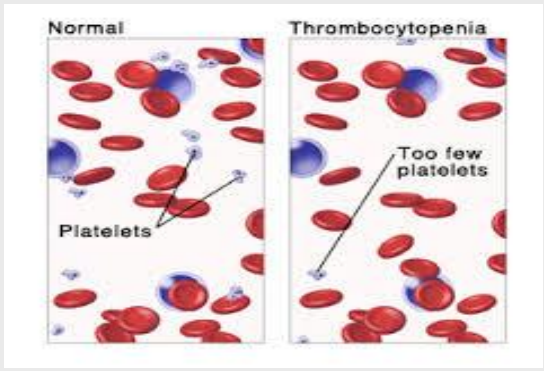
Механізм розвитку тромбоцитопенії полягає в тому що пригнічене вироблення тромбоцитів або їх надмірне руйнування в крові під впливом етіологічних факторів призводить до підвищення проникності стінки капілярів зниження їх тонусу (нестача серотоніну), а також рівня тромбоцитарних факторів зсідання крові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

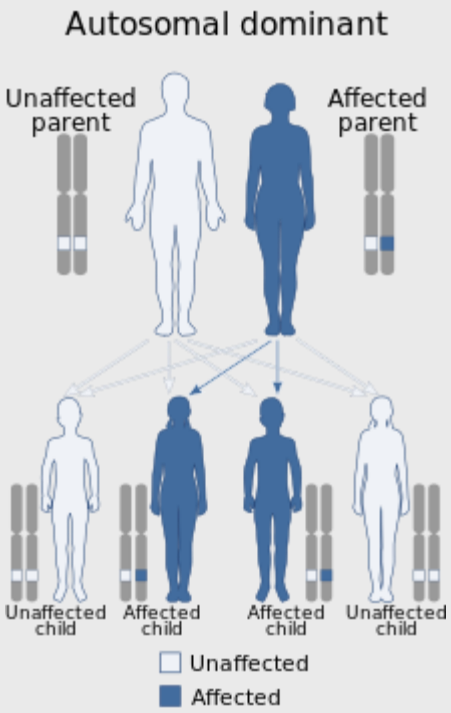
Загальні принципи фармакокорекції охоплюють усунення основного захворювання й алергену, застосування гемостатичних препаратів, нормалізацію тромбоцитопоезу.

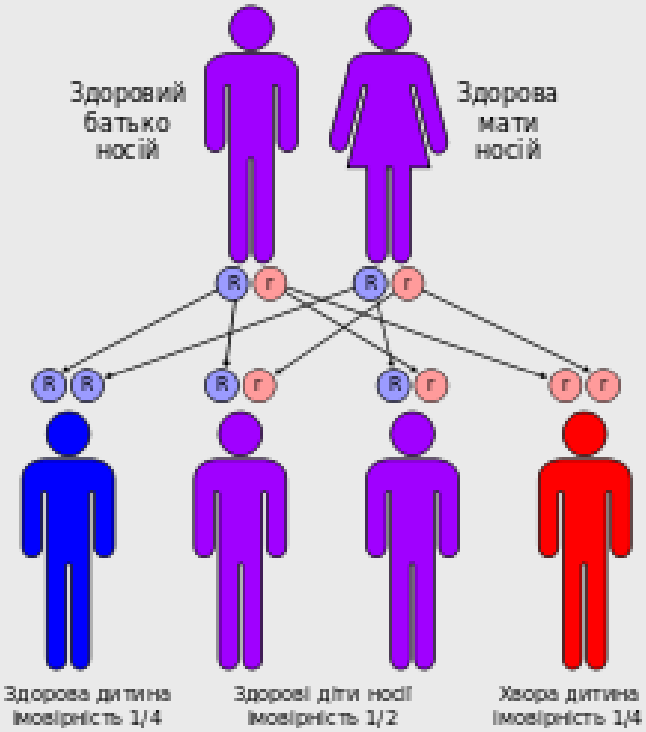
Хвороба Віллебранда – спадкове захворювання крові, що характеризується виникненням епізодичних спонтанних кровотеч, які схожі з кровотечами при гемофілії. Захворювання успадковується за принципом аутосомного домінування і пов'язане з дефіцитом фактора фон Віллебранда, який бере участь в адгезії тромбоцитів на коллагені і захищає VIII фактор від протеолізу. При дефіциті фактора фон Віллебранда, VIII фактор піддається протеолізу і його вміст у плазмі знижується. Крім того при хворобі Віллебранда знижується вміст серотоніну і розвивається патологічна дилятація судин та підвищення їх проникності. При хворобі Віллебранда спостерігаються найдовші кровотечі через те, що у хворих порушені всі три ланки гемостазу.

Є три форми хвороби Віллебранда: успадкований, набутий та псевдо (або тромбоцитарний) тип. Виокремлюють три типи спадкової хвороби Віллебранда: ХВ Тип I, ХВ Тип II, і ХВ III. Для Типу II ХВ існують чотири різні підтипи. Тромбоцитарний тип ХВ також є спадковим захворювання.

ХВ I типу найпоширеніша, і протікає, як правило, безсимптомно або проявляється легкими симптомами, такими як носові кровотечі. Існують різні фактори, які впливають на прояви і тяжкість симптомів ХВ, такі як група крові.

Причина кровотеч – порушення згортання крові через недостатню активність фактора Віллебранда. Поширеність хвороби Віллебранда становить 1 на 800–1000.





Основні клінічні ознаки. Найбільш характерними і специфічними симптомами при хворобі Віллебранда є кровотечі з слизових порожнини рота, носа, внутрішніх органів. Симптоми кровоточивості варіюють від помірно виражених до вкрай тяжких, перебігають переважно по мікроциркуляторному типу. У пацієнтів з різким дефіцитом фактора VIII спостерігаються рясні і тривалі кровотечі (носові, ясенні, маткові), також крововиливи в м'язи і суглоби. Крім того, можуть виникати тривалі кровотечі при травмах, видаленні зубів, операціях.

У дитячому віці часто бувають кровотечі з слизових оболонок порожнини рота, носові кровотечі, синці на шкірі. Тяжчий перебіг геморагічного діатезу відзначається під час, або незабаром після перенесених інфекційних захворювань. Найбільш імовірним пусковим механізмом кровотечі на тлі інфекційної хвороби є порушення проникності судин. Внаслідок цього з'являються мимовільні кровотечі діапедезного типу.

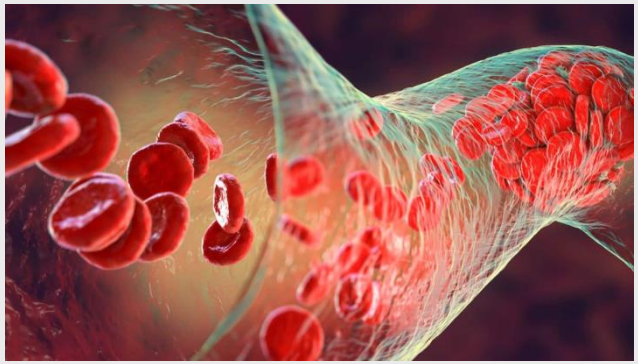
Гематоми – крововиливи в підшкірну клітковину і м'язові тканини спостерігаються переважно після травм у хворих з тяжкими формами захворювання.

Діагностика

1. ***Скринінгові дослідження гемостазу:*** ПЧ, тромбіновий час (ТЧ) і рівень фібриногену – в межах норми, АЧТЧ може бути подовженим, час кровотечі та час закриття (СТ – closure time), виміряний в апараті PFA-100, завжди подовжені при 3-му типі, можуть бути в нормі при 1 і 2-му типах; кількість тромбоцитів в межах норми (крім підтипу 2В, який може протікати з періодичною тромбоцитопенією).

2. ***Підтверджуючі дослідження:*** знижені рівень та активність ффВ, знижена або нормальна активність ф. VIII.

3. ***Уточнюючі дослідження:*** аналіз мультимерів ффВ, агрегація тромбоцитів з ристоцетином, тест на зв'язування ф. VIII за допомогою ффВ, колаген-зв'язувальна активність ффВ (vWF:CB), секвенування ДНК – при діагностиці 2 і 3-го типів, пропептид ффВ.



3. Коагулопатія

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

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

Набуті коагулопатії розвиваються при деяких захворюваннях і станах, пов'язаних з ураженням органів, виробляються фактори зсідання, нестачі в організмі з (вітамінів групи К), внаслідок ураження печінці, 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 зсідання 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.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові – це синдром, вторинний до численних клінічних станів, суть якого полягає в генералізованій активації процесу зсідання крові в поєднанні з активацією або пригніченням фібринолізу.

Етіологія

1. Генералізовані інфекції і септичні стани, у тому числі при абортах, під час пологів, тривалої катетеризації судин.
2. Всі види шоку – травматичний, геморрагічний, опіковий, анафілактичний, кардіогений, септичний та ін.
3. Травматичні хірургічні втручання. Фактори, що ведуть до різкого почастішання ДВЗ: кровотечі, колапс, масивні трансфузії крові.
4. Всі термінальні стани, зупинка серця з реанімаційними заходами.
5. Гострий внутрішньосудинний гемоліз і цитоліз, в тому числі при несумісних трансфузіях і багатьох видах гемолітичних анемій.

6. Акушерська патологія.

7. Пухлини, особливо гемобластози; лейкози, що протікають з поліглобулією і гіпертромбоцитозом.

8. Деструктивні процеси в нирках, печінці, підшлунковій залозі.

9. Термічні та хімічні опіки.

10. Імунні і імунокомплексні.

11. Алергічні реакції лікарського та іншого ґенезу.

12. Гемолітико-уремічний синдром.

13. Масивні кровотечі.

14. Масивні гемотрансфузії і реінфузії крові.

15. Отруєння гемокоагуліруючими зміїними отрутами.

16. Лікування препаратами, що викликають агрегацію тромбоцитів, підвищують згортання крові і знижують її протизготаючий і фібринолітичний потенціал, особливо при їх комбінованому застосуванні.

17. Неправильне застосування фібринолітиків і антикоагулянтів у дозах, які викликають виснаження резерву антитромбіну III фібринолітичної системи.

19. Довготривалі гіпоксії (в тому числі із застосуванням ШВЛ).

Патогенез. Роль пускового механізму в порушенні зсідання крові при ДВЗ-синдромі належить ендогенним і екзогенним активаторам зовнішнього і внутрішнього механізмів зсідання крові та агрегації тромбоцитів.

Ендогенні активатори механізму зсідання крові:

1.Тканинний тромбопластин.

2. Протеолітичні ферменти і продукти розпаду клітинних елементів крові та тканин.

3. Імунні комплекси.

Екзогенні активатори:

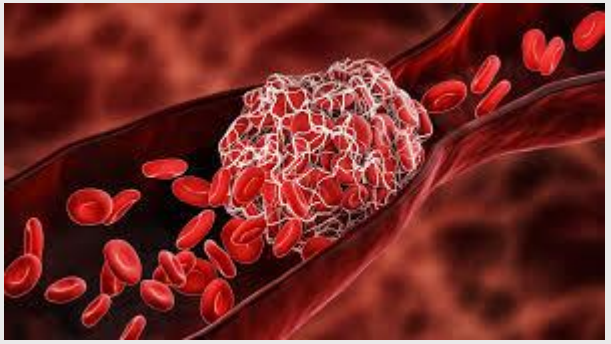
1. Бактеріальні інфекції.

2. Грибкові інфекції.

3. Вірусні інфекції.

4. Медикаментозні і інфузійно-трансфузійні засоби лікування.

Класифікація



1.Форми ДВЗ-синдрому:

- Гостра
- Підгостра
- Хронічна

2. Стадії ДВЗ-синдрому:

I стадія – гіперкоагуляції та агрегації тромбоцитів. Характеризується активацією тромбоцитарного та коагуляційного ланок загального гемостазу і початком мікротромбоутворення. Тривалість залежить від гостроти та масштабів патологічного процесу. Клінічно проявляється тим, що кров при венопункції негайно згортається в голці або пробірці. Даний ефект має важливе діагностичне значення. Тривалість стадії коливається від кількох годин до 1-2 діб.

II стадія – наростаюча коагулопатія та тромбоцитопенія. Для неї характерні прогресуюче поширене мікротромбоутворення в результаті зниження антитромботичного потенціалу крові і наростаюча коагулопатія споживання. У цю стадію одні коагуляційні тести виявляють ще гіперкоагуляцію, тоді як інші вже гіпокоагуляцію. Відзначається поступове прогресування тромбоцитопенії. Клінічна картина характеризується підвищеною кровоточивістю, крововиливами на шкірі і слизових оболонках.

III стадія – глибока гіпокоагуляція. Клінічно ця стадія характеризується важким генералізованим геморагічним синдромом, профузними рецидивуючими кровотечами, постгеморагічною анемією, що ще більше погіршує стан хворих і прогноз. Згустки крові мають малі розміри, пухкі або взагалі не утворюються. У цій стадії спостерігається значна тромбоцитопенія. Агрегаційна функція різко знижена. Рівень плазмових факторів різко знижений, також як і антикоагулянтів, компонентів фібринолітичної системи. Ці зміни свідчать про виснаження всіх механізмів загального гемостазу.

IV стадія – відновлення. У цей період спостерігається поступова нормалізація показників усіх ланок гемостазу, поліпшення функції уражених органів, стабілізація загального стану хворих.

Клінічна картина. Блокада мікроциркуляції в органах є основною причиною розвитку поліорганної недостатності характерної для ДВЗ-синдрому. Вона визначає тяжкість стану хворих, характер ускладнень і результат хвороби.

Внаслідок тромбування дрібних судин легень розвивається гостра дихальна недостатність. Наростає задишка, ціаноз, при аускультації вислуховується крепітація.

Розвивається гостра ниркова, надниркова та печінкова недостатність. Рідше при ДВЗ-синдром розвиваються ішемія міокарда та порушення мозкового кровообігу.

Нарівні з *поліорганною недостатністю* важливим і небезпечним проявом ДВЗ є геморагічний синдром. У більшості випадків він виникає при гострій формі на II та III стадіях. Розрізняють *локальні кровотечі*, обумовлені деструктивними змінами в органах, які в силу порушення гемостазу носять інтенсивний характер. Такий тип кровотеч спостерігається з місць ін'єкцій, післяопераційної рани, гострих виразок шлунка та кишечнику, легень, нирок.

Загальна кровоточивість характеризується великими гематомами в підшкірній клітковині, крововиливами в слизові оболонки ротової порожнини, склери, головний мозок, серце, надниркові залози, легені, матку, а також геморагічним плевритом і перикардитом.

Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому становить труднощі у зв'язку з тим, що результати дослідження залежать від форми ДВЗ-синдрому, його стадії, тяжкості перебігу, часу дослідження і ступеня порушення коагуляційного гемостазу.

Дякую за увагу!