

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
Навчально-науковий інститут
громадського здоров'я та профілактичної медицини
Кафедра сучасних технологій медичної діагностики та лікування

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ
для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю
І6 «Технології медичної діагностики та лікування»

Тема 4. Діагностика та контроль ефективності лікування захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції

Тривалість: 6 годин

Назва компонента освітньої програми:

Клінічні лабораторні дослідження

Київ-2025

Методична розробка практичного заняття за темою «Діагностика та контроль ефективності лікування захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції» з навчальної дисципліни «Клінічні лабораторні дослідження» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю І6 «Технології медичної діагностики та лікування».

Авторський колектив:

- д.мед.н, професор, зав. кафедри Натрус Л.В
- к.мед.н, доцент Чичула Ю.В.
- асистент закладу вищої освіти Черновол П.А.
- асистент закладу вищої освіти Зелінська М.В.

Обговорено та схвалено на засіданні кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 4 від 26 листопада 2025 року

Схвалено на засіданні циклової методичної комісії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 3 від 15 грудня 2025 року

1. Актуальність теми

Порушення в системі гемостазу є причиною смерті та хвороб, які погіршують якість життя значної частини населення у всьому світі. Дослідження цієї системи має велике значення, тому що клінічні лабораторні дослідження системи гемостазу дозволяють виявити порушення в цій системі, спланувати терапію та проводити моніторинг ефективності лікування. Своєчасне визначення показників системи гемостазу у пацієнтів, які отримують антикоагулянти або мають спадковий ризик кровотечі, допомагає уникнути ускладнень.

Інфаркти та інсульти, тромбоз легеневої артерії, тромбози глибоких вен, дисеміноване внутрішньо судинне згортання крові – все це патологічні стани, які потребують негайної клінічної лабораторної оцінки показників системи гемостазу для призначення необхідного в цих гострих випадках лікування.

Також важливо оцінювати систему гемостазу пацієнта перед хірургічним втручанням. Це допомагає уникнути небажаних кровотеч під час операції.

Враховуючи важливість системи гемостазу для здоров'я, своєчасна і раціональна діагностика захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції, є надзвичайно актуальним завданням для закладів охорони здоров'я України.

2. Мета заняття

Ознайомити здобувачів вищої освіти із принципами та особливостями клініко-лабораторної діагностики захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції: геморагічних діатезів, спадкових та набутих коагулопатій, тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ДВЗ-синдрому.

3. Конкретні цілі.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми в результаті виконання цього практичного заняття здобувачі вищої освіти повинні:

- знати сучасне уявлення про гемостаз та методи його дослідження
- знати вимоги до переданалітичних, аналітичних та постаналітичних процесів при дослідженні судинно-тромбоцитарного гемостазу, вторинного гемостазу, інгібіторів зсідання крові, фібринолітичної активності крові.
- вміти інтерпретувати показники лабораторних досліджень у поєднанні із даними інших клінічних та інструментальних методів для діагностики захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції: геморагічних діатезів, спадкових та набутих коагулопатій, тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ДВЗ-синдрому.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття

Ознайомитися із нормативними документами, галузевими стандартами, протоколами ведення хворих із захворюваннями, що супроводжуються порушенням коагуляції: геморагічних діатезів, спадкових та набутих коагулопатій, тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ДВЗ-синдрому

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

Терміни, параметри, характеристики	Визначення чи інші пояснення
ДВЗ	Дисиміноване внутрішньосудинне згортання
АФС	Антифосфоліпідний синдром
ГІТ	Гепарин індукована тромбоцитопенія
ХфВ	Хвороба фон Віллебранда
ТГВ	Тромбоз глибоких вен
ШКТ	Шлунково кишківний тракт
ТФ	Тканинний фактор
vWF	Фактор Віллебранда
vWF:Ag	Антиген фактору Віллебранда
АТІІІ	Антитромбін ІІІ
ТФ	Тканинний фактор
ПДФ	Продукти деградації фібрину
ТАП	Тканинний активатор плазміногену
МНВ	Міжнародне нормалізоване відношення
МІЧ	Міжнародний індекс чутливості
D-Dimer	Д-димер, лабораторний маркер тромбозу
АЧТЧ	Активований частковий тромбопластиновий час
ПЧ	Протромбіновий час
ТЧ	Тромбіновий час
ЗАК	Загальний аналіз крові
PLT	Концентрація тромбоцитів
PFA	Аналізатор функції тромбоцитів
АСК	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ЦНС	Центральна нервова система
ШКТ	Шлунково кишківний тракт
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ЦМВ	цитомегаловірус

ТТГ	Тиреотропний гормон
СИЗЗС	Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СЗП	Свіжозаморожена плазма
ІФА	Імуноферментний аналіз
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
LIA	Лінійний імунний аналіз
ІХА	Імунохемолюмінісцентний аналіз
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота

5. Завдання для практичного заняття

- 1) Визначити та обґрунтувати клініко-лабораторні критерії діагностики захворювань, що супроводжуються порушенням коагуляції: геморагічних діатезів, спадкових та набутих коагулопатій, тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ДВЗ-синдрому
- 2) Із використанням клінічних кейсів та ситуаційних задач інтерпретувати зміни результатів лабораторних досліджень при захворюваннях, що супроводжуються порушенням коагуляції у співставленні із клінічною картиною та додатковими методами дослідження.

6. Тематичний лекторіум

6.1. Геморагічні діатези.

Етіологія та патогенез

Геморагічні діатези бувають спадкові - через дефіцит фактора коагуляції, та набуті - через основне захворювання, яке протікає з геморагічним діатезом. У випадку набутого геморагічного діатезу попередження та лікування геморагічного діатезу може бути досягнуте шляхом лікування основного захворювання.

Захворювання які можуть протікати з геморагічним діатезом:

Захворювання печінки: майже всі фактори коагуляції продукуються у печінці. Активовані фактори коагуляції і продукти розпаду фібрину виводяться з циркуляції завдяки печінці. Циркуляція крові у печінці напряду пов'язана із селезінкою, портальна гіпертензія призведе до того, що селезінка спричинить зменшення кількості циркулюючих клітин крові, особливо тромбоцитів. Геморагічний діатез проявиться лише при вираженому захворюванні печінки.

Діагноз розладу коагуляції печінкового походження базується на подовженому АЧТЧ і порушеному протромбіновому часі.

- При розладі коагуляції, спричиненому захворюванням печінки, застосовується підтримувальна терапія. Вітамін К не приносить користі, але пацієнту може стати краще після призначення концентрату фактора тромбоутворення і тромбоцитів.

Захворювання нирок, уремія

- До симптомів належать: поява синців після незначних травм і кровотечі зі слизових оболонок, пов'язані із порушенням тромбоцитів. ▪ Діаліз і лікування анемії можуть покращити стан.
- Пацієнт в стані уремії із геморагічним діатезом повинен уникати аспірину.

Геморагічний діатез через інфекційне захворювання

- Бактеріємія пов'язана із тромбоцитопенією, яка може бути важкого ступеня, особливо, якщо продукція тромбоцитів також порушена через основне захворювання.
- Інфекційне захворювання може спричинити кровотечу через дефіцит вітаміну К, оскільки багато антибіотиків пригнічують функціонування мікрофлори кишечника.

Захворювання крові: лейкози, тромбоцитопенії та поліцитемії

ДВЗ (пов'язане із інфекційними захворюваннями, гестаційними ускладненнями, злоякісними новоутвореннями)

- У рідкісних випадках можуть продукуватися специфічні аутоантитіла проти факторів коагуляції

Найчастіше ці аутоантитіла пошкоджують VIII фактор ("набута гемофілія"). Клінічна картина нагадує гемофілію і у пацієнта виникають раптові, обширні кровотечі у тканини. Такий стан частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку із злоякісними новоутворами або аутоімунними захворюваннями.

Геморагічний діатез, пов'язаний із використанням ліків:

- В якості терапевтичного ефекту: варфарин, гепарин, тромболітичні агенти, інгібітори тромбоцитів, прямі оральні антикоагулянти
- В якості побічного ефекту: аспірин (тривалість дії 3–5 днів) та інші протизапальні препарати; засоби, які індукують тромбоцитопенію та/або дисфункцію тромбоцитів (наприклад, СІЗЗС, омега-3 продукти)

- Кровотеча, спричинена передозуванням варфарину. Якщо припускається виникнення кровотечі, лікування варфарином повинне бути відмінене:
- Якщо МНВ вище терапевтичного рівня, але $< 4,5$ і немає видимих кровотеч, тижневу дозу необхідно зменшити на 10%
- Якщо МНВ $> 4,5$, але < 9 без видимих кровотеч, поступово зменшувати дозу варфарину доки МНВ стане $< 4,5$ і продовжувати лікування із зменшенням дози на 20%.
- Якщо МНВ таке, як зазначено вище і високий ризик кровотеч, варто призначити перорально або внутрішньовенно 1–2,5 мг вітаміну К. МНВ потрібно перевірити через 12–24 годин.
- У випадку сильної кровотечі або відомого факту передозування слід призначити свіжозаморожену плазму та/або концентрат протромбіну і 5–10 мг вітаміну К довенно.

Клінічна картина

Основним симптомом захворювання є кровоточивість петехіально-плямистого типу у вигляді шкірних геморагій та кровотеч із слизових оболонок: носові, з ясен, шлунково-кишкові, ниркові, кровохаркання, у жінок маткові кровотечі. Тяжким ускладненням є крововилив у мозок, сітківку очей. Великі крововиливи з'являються в місцях ін'єкцій. У таких хворих позитивні симптоми джгута і щипка.

В залежності від етіології геморагічний діатез проявляється різними клінічними ознаками:

- капілярний діатез виражений дрібним висипом і синцями. Надалі можуть проявитися кровотечі ротової порожнини, а також в матці та в інших органах:
- гематомний вид проявляється глибокими і великими синцями, які локалізуються в одній частині тіла, може бути також ураження суглобів
- при мікроангіматозній формі патології бордові формування починають формуватися на окремих ділянках
- при васкулітному вигляді виникає різниця між розміром висипів, зазвичай вони сконцентровані в області нижніх кінцівок
- Захворювання може появлятися у гострій формі, крововиливами у внутрішні органи, в такому випадку проявляється анемія. Зазвичай пацієнти звертаються вже після виявлення рясних кровотеч, отриманих в результаті травми, а синці неясного генезу, які цьому передували, фіксуються проспективно.

Нерідко з'ясовується, що певні клінічні прояви геморагічного діатезу були присутніми з дитинства.

Лабораторна діагностика

Підозра на геморагічний діатез має бути підтверджена за допомогою лабораторних тестів. Можуть бути використані як скринінгові, так і специфічні лабораторні тести. Скринінгові тести можуть бути у межах норми при геморагічному діатезі легкого ступеня, тоді специфічні лабораторні тести потрібні для визначення етіології стану.

Скринінгові тести

Активованний частковий тромбластиновий час (АЧТЧ), як загальний показник функціонування внутрішнього механізму тромбоутворення (фібриноген, протромбін, фактори V, VIII, IX, X, XI та XII):

- результат відхилятиметься від меж норми лише коли, наприклад, кількість VIII фактора або IX фактора менша на 30% від показників норми. Таким чином, не завжди можна діагностувати легкий ступінь хвороби фон Віллебранда.

- АЧТЧ буде подовжений, якщо зразок містить будь-який гепарин, а також в присутності вовчакового антикоагулянта, який не викликає кровоточивого діатезу (а дефіцит фактору XII не викликає кровотечі).

- Протромбіновий час (МНВ)

Скринінговий тест, який використовується для оцінки зовнішньої ланки системи згортання крові. Також, цей тест демонструє об'єднаний ефект роботи факторів II, VII і X.

- Знижена **концентрація фібриногену** (менше ніж 1 г/л) може призвести до геморагічного діатезу, але концентрації, які потенційно можуть призвести до кровотечі, не визначаються під час скринінгових тестів. Корисний тест при діагностиці дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

- Концентрація тромбоцитів:

- **Функцію тромбоцитів** можна визначити за допомогою аналізатора функції тромбоцитів (PFA) або агрегометра, ці дослідження можуть виявити зміни концентрації фактора фон Віллебранда, порушення функціонування тромбоцитів, а також оцінити ефект аспірину або інших антитромботичних препаратів.

Якщо концентрація тромбоцитів, АЧТЧ та МНВ в межах норми, але виникають кровотечі, найбільш ймовірною причиною є хвороба фон Віллебранда, низький рівень (частковий кількісний дефіцит) фактора фон Віллебранда (vWF) чи дисфункція тромбоцитів. Подальші дослідження повинні включати тести на виявлення фактора Віллебранда, VIII фактора і, можливо, аналіз функції тромбоцитів за допомогою PFA.

Якщо концентрація і функціонування тромбоцитів є нормальними, причиною геморагічного діатезу може бути дефіцит фактора коагуляції. Якщо АЧТЧ та МНВ

також в нормі, у пацієнта малоімовірна наявність дефіциту фактора коагуляції. Однак, результати в межах норми не виключають дефіциту фактора коагуляції легкого ступеня або дефіциту XIII фактора.

Подальші дослідження

- Індивідуальні або комплексні аналізи факторів коагуляції крові або біохімічні чи функціональні аналізи тромбоцитів, проведені спеціалізованими лабораторіями повинні бути призначені, якщо результат скринінгового тесту відхиляється від норми, але у пацієнта є геморагічний діатез.

6.2. Спадкові коагулопатії

Серед спадкових коагулопатій основне місце займають гемофілія А і В, зумовлені дефіцитом FVIII і FIX зсідання крові, та хвороба фон Віллебранда.

Гемофілії А і В

Етіологія та патогенез

Гемофілія А — це вроджений геморагічний діатез, спричинений зниженням активності ф. VIII, а гемофілія В — зниженням активності ф. IX. Результатом мутації гену ф. VIII або ф. IX на хромосомі X може бути знижений або відсутній синтез білка, або ж синтез патологічного білка. Ці захворювання виникають в основному у чоловіків; жінки є носіями (хворіють дуже рідко). У 30–50 % хворих мутація є спонтанною, а сімейний анамнез негативний. Гемофілія В зустрічається в 6–7 разів рідше, ніж гемофілія А. Класифікація гемофілії в залежності від рівня активності ф. VIII або IX: <1 % норми — тяжка; 1–5 % норми — середньої тяжкості; >5 до <50 % норми — легка форма.

Клінічна картина

Найчастіше ці захворювання проявляються у ранньому віці кровоточивістю, яка виникає спонтанно або внаслідок травм. Тяжкість гемофілії залежить від рівня дефіциту прокоагулянтної активності фактора в крові.

Важка форма гемофілії проявляється раптовими кровотечами у суглоби і м'які тканини, тривалими кровотечами з ран, кровотечами у внутрішні органи і іншими видами внутрішніх кровотеч. Особливо складно діагностувати кровотечу у м'язи попереку або в заочеревинний простір.

У дитини із цим захворюванням при активних рухах або після падінь легко з'являються синці. Помітними будуть тривалі кровотечі із пошкоджених слизових оболонок ротової порожнини.

Повторні кровотечі часто виникають у певному суглобі з подальшим розвитком артропатії. Коліна є найбільш звичним місцем виникнення кровотеч у суглоби, але лікті і щиколотки також можуть бути уражені. Першими симптомами кровотечі у суглоб є біль і обмеження рухів у ньому, також пацієнт може відчувати поколювання і жар.

Лабораторна діагностика

1. Скринінгові дослідження гемостазу які можуть виявлятися при гемофіліях А та В: подовжений АЧТЧ, нормальні: ПЧ, ТЧ та рівень фібриногену, концентрація тромбоцитів, час закриття в апараті PFA-100 або PFA-200. АЧТЧ може бути нормальним при легкій формі гемофілії, якщо рівень ф. VIII/ф. IX >30 % норми.

2. Підтверджуючі дослідження: зниження прокоагуляційної активності ф. VIII/ф. IX в плазмі, генетичні дослідження.

Хвороба фон Віллебранда

Етіологія та патогенез

Хвороба фон Віллебранда (ХфВ) є найбільш поширеним спадковим розладом, що призводить до кровотеч. Хвороба успадковується за аутосомним механізмом та вражає чоловіків і жінок. Хвороба Віллебранда – це спадковий розлад системи згортання крові, що спричиняється недостатністю або неправильним функціонуванням фактора Віллебранда (vWF). Це протеїн, що опосередковує первинну адгезію тромбоцитів на місцях судинного пошкодження, а також зв'язує та стабілізує фактор VIII згортання крові (FVIII) в руслі циркуляції. Таким чином, дефекти vWF можуть спричинити кровотечу внаслідок порушення адгезії тромбоцитів чи зменшення концентрації FVIII.

Клінічна картина

Найбільш поширені симптоми у людей з хворобою Віллебранда це кровотечі (легкі або середнього ступеня важкості, що не потребують переливання крові або візиту до терапевта) слизових оболонок та поверхні шкіри у пацієнтів переважно з типом 1 ХфВ. Кровотечі, що загрожують життю (ЦНС, шлунково- кишкові) стаються у пацієнтів з типом 3, у деяких пацієнтів з типом 2 та рідко – з типом 1. Нечасті прояви кровотеч, такі як гемартрози проявляються у першу чергу в пацієнтів з типом 3, тобто гострою недостатністю фактора. Клінічні симптоми можуть бути змінені іншими наявними хворобами або прийомом медикаментів. Наприклад, лікування АСК або іншими НПЗП підвищує тенденцію до кровотеч, тоді як

пероральні контрацептиви мають зворотний ефект у жінок з хворобою Віллебранда. Клінічна оцінка симптомів кровотеч є складною задачею, тому що важкі симптоми часто зустрічаються у здоровій популяції.

Лабораторна діагностика

Первинний лабораторний аналіз гемостазу включає аналіз тромбоцитів та повний аналіз крові, АЧТЧ, протромбіновий час (ПЧ), а також рівень фібриногену та тромбіновий час (ТЧ). Це тестування допомагає визначити, чи відсутність фактора згортання або тромбоцитопенія можуть бути причиною клінічної кровотечі. Якщо в анамнезі присутня кровотеча зі слизових оболонок, потрібно провести первинні тести на хворобу Віллебранда вже при першому візиті до лікаря.

При використанні АЧТЧ в діагностиці хвороби Віллебранда результати цього тесту аномальні, тільки якщо достатньо знижений рівень FVIII. Так як ген FVIII, при хворобі Віллебранда, незмінний, дефіцит FVIII є вторинним до vWF, його протеїна-носія. У здорових людей рівні цих факторів приблизно нормальні: 100 МО/дл. При типі 3 рівень FVIII нижчий за 10 МО/дл та являє собою нормальний стан FVIII при відсутності його протеїна-носія. У людей з типом 1 рівень FVIII трохи вищий за рівень vWF та вписується у нормальні межі. У людей з типом 2 (за виключенням типу 2N) FVIII часто у 2-3 рази вищий за активність vWF. Таким чином, АЧТЧ знаходиться у межах норми. Якщо кліренс vWF є причиною його низького рівня, рівень FVIII знижується так само, можливо тому, що обидва протеїни розпадаються як комплекс.

Первинні тести на хворобу Віллебранда

- 1) vWF:Ag
- 2) vWF:RCo
- 3) FVIII

Ці три тести, доступні у більшості великих лікарень, вимірюють кількість vWF у плазмі, функцію протеїна у якості ристоцетин-кофакторної активності, та можливість vWF виконувати свою роль протеїна-носія для FVIII. Якщо будь-який з цих тестів аномально низький, наступні кроки повинні бути обговорені зі спеціалістом по згортанню крові, який порекомендує звернутися до спеціалізованого центру або пройти більш специфічні тести.

vWF:Ag – це імунотест, який вимірює концентрацію протеїна FVIII у плазмі. Зазвичай використовують тест ELISA або LIA. Результати тестів вимірюються у МО/дл або МО/мл. Більшість лабораторій обирає МО/дл, так як це є більш зручним способом звітування про вимірювання факторів згортання як відсоток від нормального.

vWF:RCo – це функціональний тест vWF, що вимірює його здатність взаємодіяти зі здоровими тромбоцитами. Антибіотик ристоцетин допомагає фактору Віллебранда зв'язуватися з тромбоцитами, які збираються в групи та виводяться з циркуляції. Використання ристоцетину у клінічних випробуваннях було зупинено, тому що він викликав тромбоцитопенію. Тим не менше, ця взаємодія використовується в лабораторних тестах та є широко прийнятою для вимірювання vWF.

Декілька методів використовуються для оцінки аглютинації та агрегації тромбоцитів. Вони використовують зв'язування vWF до глікопротеїнів тромбоциту, що ініціюється ристоцетином. Ці методи включають: 1) час для видимої агрегації тромбоцитів під дією ристоцетину, вимивання нормальних тромбоцитів та делюцію плазми; 2) темп агрегації під час тромбоцитарної агрегометрії з використанням ристоцену; 3) автоматизовані турбідометричні тести, що визначають агрегацію тромбоцитів за допомогою тих самих реагентів; 4) тест ELISA, що визначає пряме зв'язування vWF з глікопротеїном при участі ристоцену; 5) зв'язування моноклонального антитіла з епітопом фракції A1 vWF. Метод 5 може виконуватися у форматі ELISA або LIA. Він не базується на зв'язуванні ристоцетином. Перші три тести використовують фрагменти мембрани тромбоцитів, що містять глікопротеїни, а не всю поверхню. Чутливість варіюється в залежності від лабораторії. Загалом методи 1 та 2, що вимірюють агрегацію тромбоцитів, дають результат приблизно до рівня 6-12 МО/дл. Метод 3 – 10-20 МО/дл. Метод 4 може виміряти vWF:RCo до менше ніж 1 МО/дл, а його варіація може виміряти підвищене зв'язування vWF до глікопротеїнів при типі 2В хвороби Віллебранда.

6.3. Набуті коагулопатії

Порушення коагуляційного гемостазу при хворобах печінки

Етіологія та патогенез

Прогресуюча втрата печінкової паренхіми асоціюється зі зниженням в плазмі вмісту усіх факторів згортання крові за винятком: фібриногену (його рівень знижується лише при вторинному запущеному цирозі), vWF (синтезується в клітинах ендотелію та мегакаріоцитах) і фактора VIII, активність якого може навіть збільшуватись (також синтезується в ендотеліальних клітинах).

Гіперспленізм може призводити до тромбоцитопенії. Також розвивається дисфібриногенемія та дисфункція тромбоцитів. При захворюваннях печінки співіснують протромботичні і прогеморагічні порушення гемостазу. Збільшенню ризику тромбозу сприяють підвищений рівень vWF і фактора VIII, а також зниження активності антитромбіну, білка C і білка S. Підвищення активності ТАП та зниження активності інгібіторів плазміну призводять до надмірного фібринолізу. Схильність до кровотеч, яка часто спостерігається у хворих із

декомпенсованим цирозом печінки, також може бути спричинена супутніми механізмами: портальною гіпертензією, дисфункцією ендотелію, бактеріальними інфекціями, нирковою недостатністю. У зв'язку з наявністю типових факторів тромбоемболічного ризику рівновага також може бути зміщеною в сторону тромбозу.

Клінічна картина

При гострій печінковій недостатності зазвичай не спостерігається підвищеної схильності до кровотеч за винятком фульмінантного перебігу захворювання. При хронічних захворюваннях печінки натомість виникають кровотечі з носа і ясен, кровотечі з верхнього відділу ШКТ (найчастіше з варикозно розширених вен стравоходу), екхімози, рясні менструальні кровотечі, гематурія. Існує підвищений ризик розвитку венозного тромбозу (напр. тромбозу портальної вени), також може розвинути артеріальний тромбоз (інсульт, інфаркт міокарда).

Лабораторна діагностика

Порушення коагуляційного гемостазу при хворобах печінки встановлюють на підставі анамнезу і результатів лабораторних досліджень. Зокрема виявляють подовження ПЧ, нормальний або подовжений АЧТЧ, часто підвищений рівень фібриногену, часто спостерігаються тромбоцитопенія, подовжений час закриття PFA, знижена активність фактору V та фактору VII при нормальній або підвищеній активності фактору VIII, підвищена активність vWF, нормальний або дещо підвищений рівень D - димеру, інші лабораторні (біохімічні) ознаки цирозу печінки або гострої печінкової недостатності. Результати рутинних досліджень системи гемостазу у цих хворих не відображають схильності до тромбозу.

Набута гемофілія A

Етіологія та патогенез

Аутоімунне захворювання, спричинене антитілами до фактору VIII (інгібіторами фактору VIII). Рідкісне захворювання, хворіють представники обох статей. Етіологія: невідома (50 % випадків), розвивається впродовж шести місяців після пологів, при аутоімунних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, алергічних захворюваннях і медикаментозних реакціях. Інгібітор фактору VIII спостерігається у ≈ 20 % здорових осіб, однак не викликає симптомів геморагічного діатезу.

Клінічна картина

Тяжкий геморагічний діатез з раптовим початком: обширні підшкірні крововиливи, кровотечі зі слизових оболонок (до просвіту ШКТ, сечових і статевих шляхів), з ран після хірургічних операцій та екстракції зубів; рідше гематоми в заочеревинному просторі, внутрішньочерепні кровотечі, крововиливи у м'язи кінцівок; дуже рідко спонтанні крововиливи у суглоби (характерні для гемофілії А). Спонтанна ремісія впродовж від кількох до кільканадцяти місяців у $\approx 30\%$ хворих (частіше при набутій гемофілії А після пологів). Рецидиви у $\approx 20\%$ хворих, котрі досягнули ремісію після першої імуносупресивної терапії.

Лабораторна діагностика

1. Скринінгові дослідження гемостазу: подовження АЧТЧ (зазвичай 2–3-кратно); нормальні ПЧ, ТЧ, кількість тромбоцитів, рівень фібриногену.
2. Підтверджуючі дослідження: подовження АЧТЧ у зразку плазми крові, отриманому внаслідок змішування однакових об'ємів досліджуваної та нормальної плазми (негативний результат корекційної проби АЧТЧ), знижена активність фактору VIII, титр інгібітора фактору VIII.

Диференційна діагностика

Аналогічні (до вищенаведених) результати скринінгових досліджень спостерігаються при гемофілії А і В, при вроджених дефіцитах ф. XI і XII (при дефіциті ф. XII немає проявів діатезу) та у випадку наявності вовчакового антикоагулянту (у вказаному випадку — тромбоз).

Набутий синдром Віллебранда

Етіологія та патогенез

Набутий синдром Віллебранда – це дефекти у концентрації, структурі та функціях vWF, що не успадковані, а є наслідком інших медичних розладів. Лабораторні результати подібні до результатів успадкованої хвороби Віллебранда та включають знижені значення vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII. Розповсюдження мультимерів фактора може бути нормальним, але великі мультимери показують занижене розповсюдження, подібне до типу 2А. Зазвичай набутий синдром Віллебранда спричиняється одним із трьох механізмів: автоімунний кліренс або інгібування vWF, підвищений протеоліз, або підвищене зв'язування фактора до поверхні тромбоцитів або інших клітин. Автоімунні механізми можуть спричинити набутий синдром Віллебранда в асоціації з лімфопроліферативними хворобами,

моноклональними гаммопатіями, системною червоною вовчанкою, іншими автоімунними розладами, деякими видами раку. Автоантитіла до vWF спостерігаються у менш ніж 20% пацієнтів, які обстежувалися на їх присутність, що означає недостатню ефективність методів детекції антитіл, або що в даних умовах набутий синдром Віллебранда не завжди має автоімунну основу. Набутий синдром описується при гіпотероїдизмі як наслідок неімунного механізму. Деякі ліки також можуть викликати цей синдром: ципрофлоксацин, вальпроева кислота, гризеофульвін та гідроксіетил крохмаль.

Клінічна картина

Набутий синдром Віллебранда має місце при багатьох захворюваннях, але інші клінічні ознаки можуть відвернути увагу від цієї потенційної причини кровотечі. Клінічна картина набутого синдрому Віллебранда схожа на клінічну картину при спадковій хворобі Віллебранда, але додаються симптоми та ознаки основного захворювання, під час якого виник набутий синдром Віллебранда.

Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика ґрунтується на тих же лабораторних тестах, що й лабораторна діагностика спадкового синдрому Віллебранда (стор.10 цієї методики). також лабораторна діагностика допомагає визначити важкість перебігу як синдрому Віллебранда так і основного захворювання.

6.4. Тромбоцитопенії

Патофізіологічними механізмами тромбоцитопенії, стану коли концентрація тромбоцитів у крові $< 150 \times 10^9/\text{л}$, можуть бути:

- знижена продукція тромбоцитів у кістковому мозку
- підвищене використання (споживання) тромбоцитів
- підвищена секвестрація в селезінці.

При підрахунку тромбоцитів крові з використанням ЕДТА- антикоагулянта іноді отримують помилково низькі показники (псевдотромбоцитопенія). Якщо тромбоцитопенію ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) у пацієнта виявили вперше, той самий зразок крові слід перевірити вручну на наявність агрегатів тромбоцитів.

Тромбоцитопенія є симптомом, причину якого слід з'ясувати.

Типовими проявами тромбоцитопенії є утворення синців і петехій на шкірі та кровоточивість слизових оболонок.

Зокрема, поширеним явищем є кровотечі з носу та ясен. Також може розвинутися кровотеча в шлунково-кишковому тракті і сечовивідних шляхах.

Також поширеною є менорагія.

Але схильність до кровотеч є рідкісною, якщо кількість тромбоцитів

становить $50-100 \times 10^9/\text{л}$ або більше. Концентрації тромбоцитів $10-50 \times 10^9/\text{л}$ часто пов'язана зі спонтанними кровотечами, а при $< 10 \times 10^9/\text{л}$ кровотечі часто мають тяжкий перебіг. Лікарські препарати, які впливають на функцію тромбоцитів (АСК, блокатори АДФ- рецепторів, наприклад, клопідогрель, тикагрелор, прасугрель), підвищують схильність до кровотеч вже при відносно помірній тромбоцитопенії. Паралельна антикоагулянтна терапія також підвищує ризик кровотечі у пацієнта з тромбоцитопенією.

Тромбоцитопенія як набуте імунне захворювання:

Первинна імунна тромбоцитопенія

Етіологія та патогенез

Первинна імунна тромбоцитопенія, інші назви — ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) або хвороба Верльгофа — це набуте імунне захворювання, що характеризується ізольованою тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів у периферичній крові $< 100\,000/\text{мкл}$) при відсутності факторів, про які відомо, що вони викликають тромбоцитопенію, та/або без розладів, що супроводжуються тромбоцитопенією.

Етіологія невідома. Тромбоцитопенія є результатом наявності антитромбоцитарних аутоантитіл (у 60–70 % хворих), знищення тромбоцитів під впливом цитотоксичних Т-лімфоцитів та зниженої продукції тромбоцитів в кістковому мозку (аномального дозрівання мегакаріоцитів та посилення їх апоптозу). Участь кожного з цих механізмів у окремих хворих різна. Атаковані антитілами тромбоцити підлягають фагоцитозу макрофагами, головним чином в селезінці. Антитіла реагують також з мегакаріоцитами, знижуючи тромбоцитопоез. Також спостерігається відносний дефіцит тромбопоєтину.

Клінічна картина

В залежності від тривалості первинна імунна тромбоцитопенія класифікується як вперше виявлена, персистуюча (що триває 3–12 міс.) та хронічна (≥ 12 -ти міс.). У дорослих найчастіше хронічний перебіг, тривалий час може бути безсимптомним, з періодами ремісій та схильністю до рецидивів. У $\approx 10\%$ хворих зникає спонтанно впродовж 1–2 років. Типові прояви: кровотечі з носа та ясен, рясні та тривалі менструальні кровотечі, в деяких випадках лише шкірні петехії та підвищена схильність до появи екхімозів. Петехії зазвичай спостерігаються на слизових оболонках та шкірі дистальних частин кінцівок. Надмірна кровоточивість при ушкодженні тканин. Кровотечі з ШКТ та крововиливи в ЦНС виникають рідко. Ризик венозного тромбозу підвищений у ≈ 2 рази порівняно з загальною популяцією.

Лабораторна діагностика

Зазвичай в аналізах виявляють наступні зміни

ЗАК: ізольована тромбоцитопенія, збільшений середній об'єм тромбоцитів (MPV), гігантські тромбоцити, можлива анемія.

Для виявлення інших причин тромбоцитопенії проводять пошук інфекцій, спричинених ВІЛ, HCV, H. pylori, парвовірусом B19 та ЦМВ;

Також проводять визначення ТТГ та антитіл проти рецептора ТТГ (діагностика гіпертиреозу), визначення антинуклеарних антитіл (виключення системного червоного вовчак); визначення антифосфоліпідних антитіл; визначення концентрацій IgG, IgM та IgA (загальний варіабельний імунодефіцит наявний у $\approx 20\%$ хворих на ІТП); тест на вагітність, прямий антиглобуліновий тест. Під час рутинної діагностики виявлення антитромбоцитарних антитіл не має особливого значення.

Якщо інших причин тромбоцитопенії не знайдено діагноз - ізольована тромбоцитопенія

Гепарин індукована тромбоцитопенія

Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) – імунно-опосередковане високопрокоагулянтне порушення активації тромбоцитів, спричинене утворенням патогенних антитіл до комплексу тромбоцитарний фактор 4 (ТФ4) – гепарин. Розрізняють два типи ГІТ:

1-й – гепаринасоційована тромбоцитопенія, яка зумовлена прямою взаємодією між гепарином і циркулюючими тромбоцитами, що спричиняє їх злипання та секвестрацію. ГІТ першого типу може уражати 10-30% пацієнтів, які лікуються гепарином, проявляється в проміжку 48-72 годин від початку лікування. Загалом це транзиторний стан, який супроводжується помірною тромбоцитопенією і зникає через 4 дні після припинення лікування гепарином. Тип 1 ГІТ не асоційований з тромбозами

ГІТ 2-й тип – імунно-опосередкована тромбоцитопенія. Тип 2 виникає рідше, з частотою 0,1-7,0%, залежить від типу гепарину, тривалості лікування і популяції пацієнтів. Нефракційовані гепарини (НФГ) збільшують ризик розвитку ГІТ у 10 разів порівняно з низькомолекулярними гепаринами (НМГ). ГІТ виникає між 5-м і 14-м днями від початкового застосування гепарину з підвищеним ризиком тромбозів. Тромбози утворюються у 25-50% пацієнтів.

Етіологія та патогенез

Побічний ефект, відомий як ГІТ, багато в чому схожий на механізм бактеріального захисту. Тромбоцитарний фактор 4 (PF4), що вивільняється з α -гранул

тромбоцитів, зв'язується з поліаніонами, як-от гепарин, або поліаніонами на поверхні бактерій, зазнає конформаційних змін, що зумовлює утворення імунологічного комплексу PF4-поліаніон (гепарин) або PF4-поліаніон (бактерії). Після активації В-лімфоцити (ймовірно, В-клітини маргінальної зони) генерують анти-PF4-поліаніонні IgG. Ці антитіла можуть зв'язуватися з різними бактеріями, вкритими PF4, та опсонізувати їх. Однак ці антитіла також зв'язуються з комплексами PF4-гепарин, утворюючи імунокомплекси. Fc-ділянка IgG зв'язується з рецепторами Fcγ RIIa тромбоцитів, що спричиняє кластеризацію рецепторів Fcγ, отже, сильну активацію та агрегацію тромбоцитів.

Це внутрішньосудинне споживання тромбоцитів зумовлює зменшення їхньої кількості та продукування мікрочастинок тромбоцитарного походження, які прискорюють утворення тромбіну. Крім того, антитіла ГТ активують моноцити (за допомогою Fcγ RI) та (прямо чи опосередковано) ендотеліальні клітини.

Активация й агрегація тромбоцитів, активация комплементу, моноцитів та епітеліальних клітин призводять до виникнення тромбозу з тромбоцитопенією. Видалення імуноскомпрометованих тромбоцитів з ретикуло-ендотеліальної системи поглиблює тромбоцитопенію. Імуногенність комплексу ТФ4 – гепарин залежить від довжини ланцюгів гепарину та кількості сульфатів у препараті. Таким чином можна пояснити великий ризик утворення антитіл при застосуванні НФГ порівняно з НМГ, а також відсутність ризику при використанні фондапаринуксу

Клінічна картина

Основна ознака ГТ різке падіння концентрації тромбоцитів на 50% або більше під час терапії гепарином, зазвичай для ГТ 2 це стається між 5 та 10 днем (іноді до 14 дня) гепаринотерапії. Проте, таке падіння концентрації тромбоцитів може виникнути в перший день терапії, якщо хворий приймав гепарин в попередні три місяці. Також ГТ типу 2 супроводжується наростанням існуючого тромбозу на фоні лікування гепарином, або виникнення тромбозів в інших місцях.

Анафілактичні реакції, еритема, біль та некрози шкіри в місцях введення гепарину також належать до ознак та симптомів ГТ. У пацієнтів, котрі отримують гепарин внутрішньовенно, можливий прояв лихоманки, гіпертонії, тахікардії, задишки та болю в грудях, а також висипу на шкірі.

Лабораторна діагностика

У пацієнтів, які отримують будь-який гепарин, необхідно визначити базальний рівень концентрації тромбоцитів перед початком терапії (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Контроль концентрації тромбоцитів здійснюють принаймні через день з 4-го по 14-й день або до завершення терапії гепарином, залежно від того, що триває довше, у пацієнтів з терапією НФГ.

Контроль концентрації тромбоцитів проводять принаймні через день з 4-го по 14-й день або до завершення терапії гепарином

ГІТ слід запідозрити у разі зниження рівня концентрації тромбоцитів на 30% або більше від початкового, та у пацієнтів з новим тромбозом, шкірною алергією та іншими непоширеними проявами ГІТ між 4-м і 14-м днями від початку гепаринотерапії.

При підозрі на ГІТ проводять аналіз на антитіла до комплексу ТФ4-гепарин, це може бути як швидкий тест так і кількісне визначення латексним імунологічним методом або методом ІФА чи ІХА

6.5. Тромбоцитопатії

Етіологія та патогенез

Одним із порушень функціонування тромбоцитів є тромбоцитопатія (ТП). ТП характеризується порушенням системи згортання крові через якісну неповноцінність або дисфункції тромбоцитів (в той час як концентрація тромбоцитів може бути нормальною). ТП характеризується геморагічними ускладненнями мікроциркуляційного типу у вигляді пурпури, рецидивуючих кровотеч з ясен, носових кровотеч, менорагій, гематурій та крововиливів у внутрішні органи.

Основними ланками патогенезу тромбоцитопатій є:

1. Порушення структури та властивостей мембран тромбоцитів (мембранопатія).
2. Порушення синтезу та накопичення в гранулах тромбоцитів біологічно активних речовин.
3. Розлад процесів дегрануляції та вивільнення тромбоцитарних факторів

Спадкові тромбоцитопатії – найбільш поширений генетично зумовлений дефект гемостазу, виявляється у 60-80% дітей з рецидивуючою кровоточивістю судинно-тромбоцитарного типу. Розповсюдженість тромбоцитопатій не встановлена, але існує думка, що їх можна діагностувати у 5-10% населення.

У хворих, які мають спадкову тромбоцитопатію, епізоди підвищеної кровоточивості виникають під впливом факторів зовнішнього середовища (вірусні та інші інфекційні захворювання, прийом аспірину, травми, вакцинації, фізіотерапевтичні процедури, надлишкова інсоляція, дисбактеріози). Кровоточивість більш виражена упродовж вісняно-літнього періоду та осіннього сезону року.

Виокремлюють такі найбільш поширені варіанти спадкових тромбоцитопатій: тромбастенія, атромбія, тромбоцитопатія внаслідок порушень механізму реакцій вивільнення тромбоцитів (РВТ), хвороба Бернара-Сульє, - вторинні тромбоцитопатії при спадкових порушеннях плазмової ланки гемостазу - хвороба Віллебранда, афібриногенемія.

Спадкові форми згруповуються за типами дисфункцій, морфологічними та біохімічними порушеннями тромбоцитів.

Тромбоцитопатії можуть мати перебіг з більш або менш вираженою тромбоцитопенією, а також зі зниженням активності фактора з цих клітин. Обидва ці порушення відмічаються в діагнозі.

Критерії діагностики тромбоцитопатії.

1. До тромбоцитопатій відносять усі ті форми, при яких виявляються стабільні (у тому числі генетично зумовлені) функціональні, морфологічні та біохімічні порушення тромбоцитів, які не зникають при нормалізації їх кількості у крові.

2. Для тромбоцитопатій характерна невідповідність вираженості геморагічного синдрому ступеню тромбоцитопенії. Кровоточивість часто попереджує останній та не зникає при підвищенні вмісту тромбоцитів в крові до нормального та субнормального рівня.

3. Генетично зумовлені форми патології тромбоцитів у переважній більшості випадків належать до тромбоцитопатій, особливо, якщо вони мають наявність з іншими спадковими дефектами-альбінізмом, дисплазіями сполучної тканини, аномаліями інших клітин крові, ферментопатіями.

4. Якщо у тієї або іншої категорії хворих якісний дефект тромбоцитів непостійний та зникає після ліквідації тромбоцитопенії, то таку тромбоцитопенію слід розглядати як вторинне порушення.

Клінічна картина

Характерні прояви кровотечі судинно-тромбоцитарного типу: крововиливи в шкіру (у вигляді петехій) та підшкірно-жирову клітковину (екхімози).

Кровоточивість слизових оболонок носа, рота, сечостатевих шляхів, післятравматичні та післяопераційні кровотечі. Типовим слід враховувати наявність кровотечі та шкірних геморагій. Тяжкість кровотечі широко варіює від одного геморагічного епізода до іншого. З віком ступінь кровотечі зменшується, частіш виражена кровоточивість спостерігається з тромбастенією, хворобою Віллебранда.

Розвиток кровотечі при спадкових тромбоцитопатіях є наслідком комбінованого дефекту гемостазу, який формується при взаємодії екзо- та ендогенних факторів.

Вірогідність кровотечі зростає при сполученому застосуванні декількох тромбоцитарних інгібіторів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти та карбеніциліну. Гострі та хронічні інфекційно-запальні захворювання, авітамінози, дисбактеріози, ацидоз викликають різні метаболічні зрушення у системі антиоксидантів, вони також сприяють виявленню спадкового дефекту тромбоцитів у вигляді кровоточивості. Кровотеча, яка спровокована дією різних факторів, виникає незалежно від часу доби, спонтанно, частіше вночі, частота загострень вища у весняний та осінній період року. Час прояву перших ознак захворювання може бути різним, але частіше вони виявляються в дошкільному та шкільному віці. Локалізація кровотечі залежить від варіанту тромбоцитопатії. Гематурія та маткові кровотечі частіше виявляються при тромбоцитопатії внаслідок порушення механізму реакції вивільнення тромбоцитів. У хворих з носовими кровотечами відмічено високу частоту аномалій судинних сплетень слизової оболонки носа.

Лабораторна діагностика

Діагностика тромбоцитопатій включає 2 етапи. Перший – встановлення типу кровотечі на основі ендотеліальних проб, огляду, лабораторних тестів первинного гемостазу (кількість тромбоцитів, час кровотечі, адгезивність тромбоцитів). Другий етап – локалізація дефекта первинного гемостазу на основі вивчення агрегації тромбоцитів та ретракції кров'яного згустка.

В анамнезі звертають увагу на наявність спонтанної рецидивуючої кровотечі у хронологічному аспекті. При огляді документують асиметричні шкірні геморагії різних розмірів на різних стадіях розвитку. Виявляються позитивні ендотеліальні тести. Виявляється зниження адгезивності тромбоцитів при всіх варіантах тромбоцитопатії у період геморагічного кризу, однак найбільш значним (ніж 10%) воно є при хворобі Віллебранда та Бернара-Сульє. Кількість тромбоцитів у хворих на тромбоцитопатії визначається в інтервалах нормальних значень $150-380 \cdot 10^9/\text{л}$.

Слід пам'ятати, що наявність геморагій при кількості тромбоцитів більшій, ніж $70 \cdot 10^9/\text{л}$ свідчить про їх якісний дефект. При ряді тромбоцитопатій кровоточивість зберігається і в період нормалізації кількості тромбоцитів.

Для ідентифікації тромбоцитарного дефекту необхідно вивчати агрегацію, індуковану агрегантами різних класів (колаген, ристоцитін, адреналін, тромбін, арахідонова кислота).

Після визначення типу тромбоцитопатії необхідно виявити, чи є вона первинною (спадковою) або вторинною.

Спадкові тромбоцитопатії

Спадкова геморагічна тромбоцистозія (макроцитарна тромбоцистозія Бернара-Сульє).

Етіологія та патогенез

Захворювання вперше описано як самостійна нозологічна форма у 1948р. (I. Bernard and P. Soulier). Спадковість аутосомно-рецесивна. Для цього синдрому характерні великі розміри та патологічна форма тромбоцитів внаслідок їх первинної аномалії, збільшення часу кровотечі при нормальній або частіше зниженій кількості тромбоцитів, рідше нижчій за $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку нормальна. Адгезія, агрегація тромбоцитів знижена. Ретракція кров'яного згустка, рівень плазмових факторів системи зсідання крові нормальний.

Патогенез при данному синдромі – спадково зумовлений дефект мембран тромбоцитів. У них знижений специфічний глікопротеїн, який реагує в нормі з фактором VIII та ристоцетином. Відсутність адсорбції цього глікопротеїну в комплексі з фактором Віллебранда пояснює низьку адгезивну здатність пластинок та агрегацію з ристоцетином.

Для цієї аномалії є характерним скорочення тривалості життя тромбоцитів, тромбоцитопенія, порушення зв'язування плазмових факторів крові.

Клінічна картина

Геморагічний синдром варіює від легкого до важкого ступеня. Проявляється у перші місяці життя у вигляді пурпури, ясневих, шлунково-кишкових кровотеч, крововиливів у внутрішні органи, до 1-го року – носові кровотечі. Зв'язку між вираженістю тромбоцитопенії та кровоточивістю немає.

Синдром Віскота-Олдріча.

Етіологія та патогенез

Уперше захворювання описано у трьох братів А. Wiskott у 1973 році, які страждали на тромбоцитопенічну пурпуру з екземою, частими інфекційними захворюваннями і була

розцінена як сімейна форма хвороби Верльгофа, яка відноситься до змішаних тромбоцитарних порушень.

Даний синдром успадковується за рецесивним типом, зіцепленим з Х-хромосою, потім він був названий синдромом Віскота-Олдріча. Частота розвитку даного синдрому 3,6-5,7 на 100 000 новонароджених (Perry G. et all, 1980).

Клінічна картина

Хворіють тільки хлопчики. Проявляється хвороба з перших тижнів життя: можуть бути або симптоми підвищеної кровоточивості, або екзема, або часті інфекції. У перші місяці відмічається клінічна тріада симптомів. При тривалому перебігу захворювання: гіпотрофія, діарея з кров'ю, петехії та екхімози гематоми, тривала кровотеча після незначних травм, генералізована екзема, гнійні захворювання. Більшість хворих гинуть у ранньому віці, одиниці доживають до 7-9 років.

Лабораторна діагностика

В аналізі крові – тромбоцитопенія, анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, лімфопенія, прискорення ШОЕ. Тромбоцити малі (діаметр менш 2 мкм), зниження, або відсутність α -гранул, цільних гранул, мітохондрій.

Причина кровотечі – у підвищенні деструкції тромбоцитів, порушенні адгезії, агрегації, реакції вивільнення АДФ: фактора 3. Підвищена чутливість до інфекцій пов'язана з недостатністю як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету.

Лікування хворих з синдромом Віскота-Олдріча складне завдання. Застосування глюкокортикостероїдів малоефективне, спленектомія спричинює імунологічну недостатність. Призначаються антибіотики, γ -глобулін, гемо та плазмотрансфузії, переливання тромбоцитарної маси. Стійкий позитивний ефект дає трансплантація кісткового мозку. Прогноз несприятливий.

Синдром “сірих” тромбоцитів.

Уперше був описаний у 1971 році (G.Racuglia). Характерна кровоточивість з раннього дитинства: петехії в періоді новонародженості, у подальшому екхімози, носові кровотечі, сильні болі у суглобах. Кількість тромбоцитів зменшена ($25 \cdot 10^9/\text{л}$ - $150 \cdot 10^9/\text{л}$). Тромбоцити та мегакаріоцити великих розмірів, інколи без зернистості і вони вирізняються специфічним сіруватим кольором. Внаслідок аномалії рецепторного апарату відсутні, або різко знижені α -гранули, уповільнена реакція на тромбін.

Спадковість хвороби аутосомно-рецесивна. Симптомів підвищеної кровотечі та аномалій у родичів I ступеня не відмічається. У лікуванні кортикостероїди дають короточасний ефект, підвищуючи кількість тромбоцитів.

Набуті тромбоцитопатії.

Дисфункція тромбоцитів, пов'язана з лікарськими або токсичними впливами.

1. За домінуючим ефектом лікарські впливи поділяють на такі групи:

а) інгібітори фосфоліпаз – перешкожають утворенню арахідонової кислоти та інгібують колаген, АДФ та адреналін-агрегацію (типовий представник – хінідин);

б) інгібітори циклооксигенази – до цієї групи входять практично всі нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, бруфен); механізм впливу аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів пов'язаний з ацетилюванням оболонки клітини та циклооксигенази;

в) інгібітори тромбоксан-синтетази порушують синтез тромбоксану А₂, але не впливають на синтез простагліну в судинному ендотелії (простаглінін та його аналоги, індирол, нікотинову кислоту).

2. Препарати, які підвищують у тромбоцитах рівень АМФ. До цієї групи належать препарати:

а) стимулятори аденілатциклази (простаглінін, простагландин Е)

б) інгібітори фосфодіестерази, які попереджують деградацію АМФ. (дипридомол, трентал, еуфілін, папаверин).

в) препарати, які стимулюють синтез простагліну, його вивільнення з ендотелію судин (нікотинова кислота, вазопресин).

3. Препарати, які порушують транспорт іонів кальцію (ізоптин, коринфарфуросемід). Вони істотно порушують адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів.

Великі дози пеніциліну (вище 20 млн МО) викликають не тільки порушення функції тромбоцитів, але й кровоточивість. Слабкою інгібіруючою дією на функцію тромбоцитів володіють протисклеротичні препарати.

Таким чином, кровоточивість при набутих тромбоцитопатіях має судинно-тромбоцитарний тип, захворювання має нетяжкий перебіг. Водночас більшість хворих з кровоточивістю легкого ступеня мікроциркуляторного типу з носовими кровоточивостями, незначними екхімозами та петехіями мають тромбоцитопатію. Набуті форми тромбоцитопатій зустрічаються при гемобластозах, мієлополіферативних захворюваннях, есенціальній тромбоцитемії, В-12 дефіцитній анемії дефіциту, уремії, цирозі, також при пухлинних та паразитарних захворюваннях печінки, синдромі ДВЗ, активації фібринолізу,

мієломній хворобі, цингі, гормональних порушеннях, масивних гемототерансфузіях, гігантських ангіомах, тромбозах та при прийомі деяких ліків.

Лабораторна діагностика

Базове обстеження у пацієнтів з підозрою на тромбоцитопатію містить ЗАК з підрахунком тромбоцитів та описом їх морфологічних характеристик, АЧТЧ, ПЧ, концентрація фібриногену, аактор VIII, vW, та біохімічні марке
Також визначають агрегаційні властивості тромбоцитів з різними індукторами агрегації

6.6. ДВЗ-синдром.

Етіологія та патогенез

ДВЗ-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання, коагулопатія споживання, тромбогеморагічний синдром) — генералізоване порушення згортання крові внаслідок масивного вивільнення з тканин тромбопластичних речовин.

ДВЗ крові – патологічний синдром, в основі якого лежить активація судинно-тромбоцитарного або коагуляційного гемостазу, внаслідок чого кров спочатку згортається у мікроциркуляторному руслі, блокує його фібрином та клітинними агрегатами, що проявляється розвитком поліорганної недостатності. Внаслідок споживання факторів згортання крові та активації системи фібрinolізу відбувається виснаження потенціалу згортаючої і протизгортаючої систем, кров втрачає здатність до згортання, що проявляється профузною кровотечею. В залежності від перебігу ДВЗ поділяють на гострий і хронічний. Оскільки цей синдром, вторинний до числених клінічних станів, існує багато причин які можуть призвести до його виникнення:

- Гострий ДВЗ — сепсис, тяжка інфекція, травми (особливо масивні, поліорганні або з жировою емболією), органне ураження (напр., гострий панкреатит, тяжка печінкова недостатність), акушерські ускладнення (передчасне відшарування плаценти, емболія навколоплідними водами, прееклампсія), гостра посттрансфузійна гемолітична реакція, реакція відторгнення трансплантованого органа, укуси отруйними зміями, деколи — злоякісні пухлини (гострий промієлоцитарний лейкоз);

- Хронічний ДВЗ-синдром зазвичай асоціюється із тривалими захворюваннями, такими як злоякісні новоутворення або хронічні запальні процеси. Синдром Казабаха — Мерріта, пов'язаний з гігантськими гемангіомами, та аневризми аорти також можуть зумовлювати розвиток хронічної форми ДВЗ-синдрому.

Клінічна картина

Гострий ДВЗ: протікає блискавично з сильними кровотечами (зокрема з післяопераційних ран, слизової оболонки носа, ротової порожнини, статевих шляхів, місць внутрішньосудинних ін'єкцій), ішемічними ураженнями органів (ниркова, печінкова, дихальна недостатність), а деколи з розвитком шоку та інсульту (геморагічного або ішемічного).

Хронічний ДВЗ: перебіг відносно легкий з незначними проявами геморагічного діатезу (напр., рецидивуючі носові кровотечі, легке утворення синців, петехії на шкірі і слизових оболонках).

Лабораторна діагностика

Діагноз встановлюють на підставі серії повторних (не одноразових) визначень параметрів гемостазу, при наявності захворювань, що можуть викликати ДВЗ. Не існує єдиного лабораторного тесту, що дозволяв би остаточно встановити діагноз. Необхідним є виявлення причини (основного захворювання).

- Гострий ДВЗ: тромбоцитопенія (як правило 50 000–100 000/мкл, зазвичай це перший симптом), шизоцити при мікроскопії мазка периферичної крові, подовжений ПЧ, подовжений АЧТЧ та тромбіновий час, знижений рівень фібриногену (при сепсисі цей прояв може бути відсутнім або виникати пізно, оскільки фібриноген є білком гострої фази і його рівень початково буває підвищеним) та інших факторів згортання крові, а також підвищений рівень D-димеру.

- Хронічний ДВЗ: результати вищевказаних тестів у межах норми (рівень фібриногену може бути підвищеним), кількість тромбоцитів може бути незначно знижена, натомість підвищується рівень маркерів генерації тромбіну, визначення яких рутинно не проводиться (фрагмент F1+2 протромбіну та тромбін-антитромбіновий комплекс), а також рівень D-димеру.

7. Завдання для самоконтролю

геморагічних діатезів, спадкових та набутих коагулопатій, тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, ДВЗ-синдрому.

- 1) Охарактеризувати етіологію, патогенез спадкових та набутих коагулопатій, описати типову клінічну картину захворювання.
- 2) Визначити перелік лабораторних досліджень та клінічних ознак для диференційної діагностики спадкових та набутих коагулопатій.
- 3) Охарактеризувати етіологію, патогенез тромбоцитопеній, описати типову клінічну картину захворювання.
- 4) Охарактеризувати етіологію, патогенез тромбоцитопатій, описати типову клінічну картину захворювання. Охарактеризувати діагностичні підходи для диференціювання тромбоцитопатій.
- 5) Охарактеризувати основні діагностичні підходи лабораторної діагностики геморагічних діатезів.

- 6) Назвати основні напрями скрінгової лабораторної діагностики спадкових коагулопатій.
- 7) Визначити перелік підтверджуючих лабораторних досліджень спадкових коагулопатій в залежності від клінічної картини та попереднього лабораторного припущення.
- 8) Визначити симптоматику набутих коагулопатій: ранні, пізні симптоми, ускладнення, типову клінічну картину.
- 9) Охарактеризувати етіологію, патогенез, фактори ризику синдрому ДВЗ.
- 10) Описати клінічні симптоми ДВЗ та їх зв'язок із лабораторними показниками системи гемостазу.
- 11) Охарактеризувати роль лабораторних досліджень у діагностиці та лікуванні ДВЗ крові.

8. Рекомендована література та навчальні матеріали

1. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3211> геморагічний діатез етіологія
2. Гемофілія, клінічна настанова заснована на доказах https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_gemof.pdf
3. Настанова 00331. Спадковий дефіцит факторів згортання <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3212>
4. Набута гемофілія А <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.15.21.3>.
5. Настанова 00312. Тромбоцитопенія <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3194>
6. Настанова 00330. Огляд та лікування пацієнта з геморагічним діатезом <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3211>
7. Настанова 00108. Тромбоз глибоких вен. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011>
8. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) Нозологічний довідник лікаря <https://compendium.com.ua/uk/handbooks-uk/nozologia-dovidnyk/sindrom-diseminovanogo-vnutrishnosudinnogo-zgortannya-krovi-dvz-sindrom/?srsltid=AfmBOopGlxzMnw9YInpvDN8x-o-DFDjaKrC41Kbz9uArcMWYALENpF6>