

**“Затверджено”**

на засіданні кафедри  
внутрішньої медицини №1

**Завідувач кафедри**

Професор Скрипник І.М.

\_\_\_\_\_  
Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Ведення пацієнтів з основними симптомами та синдромами в гематологічній клініці
<i>Тема заняття</i>	<b>Ведення хворого з пурпурою. Ведення хворого з кровоточивістю</b>
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Медичний №1

### 1. Актуальність теми:

В теперішній час в Україні багато захворювань та станів, що супроводжуються пурпурою, кровоточивістю. Будь-яке ізольоване або поєднане порушення в одному чи декількох ланках гемостазу може призвести до виникнення пурпури, кровоточивості. Клінічні прояви більшості з них однотипові, що вкрай утрудняє діагностику. В той же час, точне визначення причини порушення системи гемостазу є необхідною умовою для проведення адекватної гемостатичної терапії. Актуальність даної проблеми є в тому, що на сьогоднішній день захворюваність цієї групи висока і тенденції до зниження немає, особливо, з урахуванням росту алергічної, імунної, вірусної патології, яка може бути провокуючим або передуючим фактором.

### 2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність пурпури та кровоточивості;
- визначити етіологію пурпури, кровоточивості;
- визначати механізм виникнення пурпури та кровоточивості;
- класифікувати пурпуру, кровоточивість і аналізувати їх типову клінічну картину;
- скласти індивідуальну схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта з різними видами пурпури та кровоточивості;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого з пурпурою, кровоточивістю;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з пурпурою, кровоточивістю, показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати сучасні принципи лікування, реабілітації і профілактики пурпури, кровоточивості.

### 3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми. (міждисциплінарна інтеграція)

№	Назви попередніх дисциплін	Отриманні навички
1.	Анатомія, топографічна анатомія	Описувати анатомо-топографічні особливості кровотворної системи та будови судин різного калібру
2.	Нормальна та патологічна фізіологія	Знати основні фізіологічні принципи гемостазу та згортання крові в нормі та при патології
5.	Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при пурпурі, кровоточивості. Вміти призначати адекватне лікування, розраховувати дози препаратів
4.	Пропедевтика внутрішніх хвороб	Володіти методами обстеження хворого з пурпурою, кровоточивістю (пальпація, перкусія, аускультация). Проводити обстеження хворого, оцінювати одержані результати обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження
5.	Внутрішньопредметна інтеграція	Знати диференційні ознаки різних видів пурпури та кровоточивості, вміти проводити їх діагностику

### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

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

Термін	Визначення
1. Пурпура	крововилив багряного кольору (5-10 мм у діаметрі) у шкіру, слизову або серозну оболонку (звичайно, множинний)
2. Кровоточивість	схильність до тривалих неінтенсивних кровотеч
3. Ідіопатична	первинний геморагічний діатез, обумовлений кількісною і якісною

тромбоцитопенічна пурпура	недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу
4. Тромбоцитопатії	порушення гемостазу, обумовлені якісною неповноцінністю кров'яних пластинок при нормальній їх кількості
5. Геморагічний васкуліт	імунопатологічне захворювання, яке характеризується системним васкулітом и проявляється симетричними, частіше мілкоточковими крововиливами на шкірі, зазвичай в поєднанні з біллю і набряклістю суглобів, болями в животі, ураженням нирок
6. Геморагічні діатези	клініко-гематологічні синдроми, що характеризуються надмірною кровоточивістю, обумовлені дефектом одного або кількох компонентів системи стазу

#### 4.2 Теоретичні питання до заняття:

- визначення пурпури, кровоточивості;
- сучасні погляди на етіологію, патогенез виникнення пурпури та кровоточивості;
- класифікація пурпури, кровоточивості;
- основні клініко-лабораторні синдроми при різних видах пурпури та кровоточивості;
- критерії діагнозу пурпури та кровоточивості;
- диференціальна діагностика пурпури, кровоточивості при різних захворюваннях;
- основні принципи терапії, реабілітації, профілактики пурпури, кровоточивості;
- прогноз і працездатність.

#### 4.3 Практичні завдання, які виконуються на занятті:

- детально зібрати анамнез хворого;
- провести фізикальне обстеження хворого, виявити і дати оцінку змінам в його стані;
- скласти план додаткового обстеження, оцінити його результати;
- обґрунтувати, сформулювати попередній і клінічний діагноз хворого з пурпурою, кровоточивістю в типовому випадку згідно класифікації;
- призначити відповідне лікування;
- опанувати навичками надання медичної допомоги при різних видах пурпури, кровоточивості;
- оцінювати результати лабораторно-інструментальних методів досліджень.

#### Зміст теми

Геморагічні діатези (ГД) - клініко-гематологічні синдроми, що характеризуються надмірною кровоточивістю, обумовлені дефектом одного або кількох компонентів системи стазу.

Розрізняють *спадкові (сімейні) форми* з багаторічною, що починається з дитячого віку, кровоточивістю, та *набуті форми*, здебільшого вторинні (симптоматичні).

Більша частина спадкових форм пов'язана з аномаліями мегакаріоцитів і тромбоцитів, дисфункцією останніх або з дефіцитом чи дефектом плазмових факторів згортання крові, а також фактора Віллебранда, рідше - з неповноцінністю дрібних кровоносних судин (телеангіектазія, хвороба Ослера - Рандю).

Більшість набутих форм кровоточивості пов'язана із синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром), імунними та імунокомплексними ураженнями судинної стінки (васкуліт Шенляйна-Геноха, еритеми та ін. ) і тромбоцитів (більшість тромбоцитопеній), з порушеннями нормального гемопоезу (геморагії при лейкозах, гіпо- та апластичних станах кровотворення, променевої хвороби), токсикоінфекційним ураженням кровоносних судин (геморагічні лихоманки, сипний тиф та інші інфекції), захворюваннями печінки і обтураційною жовтяницею (що ведуть до порушення синтезу в гепатоцитах факторів згортання крові), впливом лікарських препаратів, що порушують гемостаз (деагреганти, антикоагулянти, фібринолітики) або провокують імунні порушення - тромбоцитопенію (гаптенкова форма), васкуліти. При багатьох перелічених захворюваннях порушення стазу носять змішаний характер і різко підсилюються у зв'язку із вторинним розвитком ДВЗ-синдрому, найчастіше у зв'язку із септичними, імунними, деструктивними або пухлинними (включаючи лейкози) процесами.

У забезпеченні нормального стазу беруть участь тромбоцити (тромбоцитарний компонент), фактори згортання крові (плазмовий компонент) і судинна стінка (судинний компонент). Фібринолітична система забезпечує розчинення надмірних тромбоцитарних мас.

Класифікація геморагічних діатезів основана на порушенні одної з ланок системи стазу: коагуляційного, тромбоцитарного та судинного стазу. Залежно від цього розрізняють кілька

патогенетичних груп геморагічних діатезів.

#### **Патогенетичні групи геморагічних діатезів**

#### **ГД, обумовлені порушенням тромбоцитарно-судинного стазу (тромбоцитопенії та тромбоцитопатії):**

- Тромбоцитопенії (недостатня кількість тромбоцитів);
- Тромбоцитопатії (функціональна неповноцінність тромбоцитів);
- Змішані (поєднання кількісної і якісної патології тромбоцитів);

#### **ГД, обумовлені порушеннями згортання крові (коагулопатії):**

- Гемофілії (А, В, С);
- Диспротромбінемії;
- Дисфібриногенемії;
- Передозування антикоагулянтів;

#### **ГД, обумовлені порушеннями як коагуляційного, так і тромбоцитарного стазу:**

- Хвороба Віллебранда;
- ДВЗ-синдром (тромбогеморагічний синдром);
- ГД при парапротеїнеміях, гемобластозах, променевій хворобі та ін.;

#### **ГД, обумовлені первинним ураженням судинної стінки (вазопатії):**

- Геморагічні васкуліти (алергічної, інфекційної, інтоксикаційної, гіповітамінозної, неврогенної, ендокринної природи);
- Спадкова телеангіектазія Ослера-Рандю.

В особливу групу включають різні форми так званої невротичної, або імітаційної, кровоточивості, яку викликають у себе самі хворі внаслідок розладу психіки шляхом механічної травмизації тканин (нащипування або насмоктування синців, травмування слизових оболонок і т.д.), таємним прийомом лікарських препаратів геморагічної дії (найчастіше антикоагулянтів непрямої дії - кумаринів, феніліну та ін.). Рідше зустрічаються близькі до ДВЗ-синдрому тромбогеморагічні захворювання, що перебігають із вираженою лихоманкою - тромботична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Мошкович) та гемолітико-уремічний синдром.

Загальна діагностика геморагічних захворювань і синдромів базується на наступних основних критеріях:

- визначення термінів виникнення, давності, тривалості та особливостей перебігу захворювання (поява в ранньому дитячому, юнацькому віці або у дорослих і людей похилого віку), гострий чи поступовий розвиток геморагічного синдрому, недавній або багаторічний (хронічний, рецидивуючий) його перебіг і т.д.;

- виявлення, по можливості, сімейного (спадкового) генезу кровоточивості (з уточненням типу спадкування) або набутого характеру хвороби;

- уточнення можливого зв'язку з попередніми патологічними процесами, впливами (у т.ч. і лікувальними - лікарські препарати, щеплення тощо) і фоновими захворюваннями (хвороби печінки, лейкози, інфекційно-септичні процеси, травми, шок і т.д.);

- визначення переважної локалізації, тяжкості і типу кровоточивості.

Так, при хворобі Ослера-Рандю переважають і часто є єдиними активні носові кровотечі; при патології тромбоцитів - наявність синців, маткові та носові кровотечі, при гемофілії - глибокі гематоми та крововиливи в суглоби.

Діагностувати наявність геморагічного синдрому нескладно. Значно складніше поставити діагноз захворювання, яке призвело до розвитку геморагічного синдрому. Спочатку необхідно вирішити, до якої класифікаційної групи належить геморагічний діатез, а потім уже робити диференціальну діагностику всередині групи та остаточну нозологічну діагностику.

### Диференційно-діагностичне значення кровоточивості

Вид кровоточивості	Імовірність ГД	Інші найчастіші причини підвищеної кровоточивості
Спонтанні геморагії		
Носові кровотечі	±	Місцевий дефект (риніт, дефект судин сплетення Кіссельбаха) або артеріальна гіпертензія
Ясенні кровотечі	±	Пародонтоз
Менорагії	±	Поліпи, ерозії, пухлини геніталій
Гематурія	±	Місцеве ушкодження урологічного тракту (камені, пухлини, поліпи)
Шлунково-кишкові кровотечі	±	Виразкові ураження слизової, пухлини кишкового тракту
Кровохаркання	±	Тромбоемболія легеневої артерії, рак легенів або туберкульоз
Реакція на травму		
Петехії, екхімози	++	Підвищена кровоточивість у відповідь на травму свідчить про наявність у хворого ГД, а ступінь кровоточивості та гемостатичні засоби, необхідні для її усунення, вказують на вираженість ГД
Глибокі підшкірні гематоми (синці)	++	
Гемартрози	++	
Тривалі або рясні кровотечі: з порізів при видаленні зубів при тонзилектомії під час або після операції	++ ++ ++ ++	
Пупкові кровотечі (при народженні)	++	

Примітка. ± - ГД малоімовірний; ++ - ГД імовірний.

**Особливості анамнезу.** Аналізуючи дані анамнезу, можна з'ясувати строк настання геморагічного синдрому та відразу зробити висновок про те, уроджений чи набутий геморагічний діатез у хворого. Поява геморагічних симптомів у ранньому дитячому віці, своєрідна циклічна повторюваність кровотеч протягом усього життя хворого, аналогічні захворювання серед найближчих родичів дозволяють припустити вроджений геморагічний діатез. Необхідно ретельно вивчити родовід пацієнта та з'ясувати характер спадкування.

У групі спадкових коагулопатій найчастіше зустрічається гемофілія (зчеплена із чоловічою статтю), хвороба фон Віллебранда, значно рідше - дефіцит фактора XII, прекалікреїну, кініногену, протромбіну, дефіцит факторів VII, X, V, XIII, спадкові а(гіпо)фібриногенемії, дисфібриногенемії, спадковий дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину. У групі спадкових порушень стази судинного генезу варто назвати хворобу Рандю-Ослера (спадкова геморагічна телеангіектазія), рідше спостерігається синдром Казабаха - Мерріта (солітарна гемангіома із тромбоцитопенією та порушенням коагуляції), синдром Елерса - Данлоса. Можуть зустрічатися також уроджені тромбоцитопенії й тромбоцитопатії. Варто підкреслити, що найчастіше серед спадкових захворювань, які проявляються геморагічним синдромом, зустрічаються тромбоцитопатії, гемофілія А і В, хвороба фон Віллебранда та хвороба Рандю-Ослера.

При аналізі даних анамнезу легко можна встановити, чи є геморагічний діатез набутим, а також чи не супроводжує він захворювання системи крові, печінки, нирок, інфекційно-токсичні впливи, прийом певних лікарських препаратів, що володіють гіпокоагуляційним та антиагрегантним ефектом. Не слід також забувати про те, що кровотечі можуть бути обумовлені яким-небудь місцевим патологічним процесом. Явне домінування місцевого геморагічного синдрому малохарактерне для геморагічного діатезу. Часті носові кровотечі можуть бути

пов'язані з місцевим дефектом (риніт, патологія судин сплетіння Кіссельбаха або артеріальна гіпертензія); локальні ясенні кровотечі нерідко обумовлені вираженим пародонтозом; менорагії - поліпами, ерозіями, пухлинами геніталій. Геморагія може свідчити про місцеве ушкодження сечовивідних шляхів (камені, пухлини, поліпи, туберкульоз); шлунково-кишкові кровотечі можуть бути проявом виразок, ерозій, пухлин шлунково-кишкового тракту. При легеневій кровотечі варто виключити тромбоемболію легеневої артерії, бронхогенний рак, туберкульоз.

Вказівки в анамнезі на тривалі та рясні кровотечі з порізів, при видаленні зубів, при тонзилектомії, під час або після інших операцій дозволяють припустити наявність геморагічного діатезу.

Важливо з'ясувати вираженість геморагічного синдрому, обставини, що сприяють появі кровотеч. Анамнестичні дані дозволяють виявити особливості травматичних кровотеч у хворих з порушеннями коагуляції. Зазвичай такими особливостями є значна тривалість та вираженість кровотеч порівняно з особами, що не страждають геморагічними діатезами. У хворих з коагулопатіями спостерігається також значна і тривала кровотеча після екстракції зуба, малих оперативних втручань. У деяких хворих кровотеча може відновитися через певний час після її зупинки. Тимчасовий гемостатичний ефект у цьому випадку пояснюється формуванням тромбоцитарного згустку та вазоспазмом, однак гемостатична пробка нестабільна, і через 1-2 год. чи пізніше кровотеча відновлюється. У хворих, що страждають тромбоцитопеніями, післяопераційні або посттравматичні кровотечі спостерігаються звичайно в момент операції або травми та рідко бувають такими масивними, як у хворих з коагулопатіями. Важливо також звертати увагу на особливості загоювання ран. Тривале загоювання ран, порушення формування рубця може свідчити про вроджений дефіцит фібриногену та фактора XIII у плазмі крові.

**Фізикальне обстеження.** Оглядаючи хворого, необхідно звернути увагу на величину, форму, локалізацію шкірних геморагічних висипок, установити, чи є крововиливи у м'язи, слизові оболонки, суглоби. Це дозволить встановити тип кровоточивості, що допоможе у подальшій диференціальній діагностиці геморагічного синдрому. Виділяють 5 типів кровоточивості.

#### **Класифікація основних типів кровоточивості (за З.С. Баркаган, 1988)**

<b>Тип кровоточивості</b>	<b>Основні види патології</b>
Мікроциркуляторний (капілярний, петехіально-плямистий, синцевий)	Тромбоцитопенії, тромбоцитопатії, хвороба Віллебранда
Гематомний	Гемофілії А та В
Змішаний (мікроциркуляторно-гематомний)	ДВЗ-синдром (у стадії клінічної маніфестації), важкий ступінь хвороби Віллебранда, передозування прямих або непрямих антикоагулянтів, антиагрегантів, надмірна тромболітична терапія
Васкулітно-пурпурний	Мікротромбоваскуліти
Ангіоматозний	Телеангіектазія, мікроангіоматоз

#### **Ознаки порушення судинно-тромбоцитарного та коагуляційного стазу**

<b>Клінічна ознака</b>	<b>Порушення коагуляційного стазу</b>	<b>Порушення судинно-тромбоцитарного стазу</b>
Петехії	Рідкісні	Характерні
Розшаровуючі гематоми	Характерні	Рідкі
Спонтанні поверхневі екхімози	Частіше великі та поодинокі	Зазвичай невеликі множинні
Шкірна і слизова пурпура	Виникає в рідкісних випадках	Дуже часто
Гематомні кровопролитні	Частіше великі та поодинокі	Рідкі
Запізнена кровоточивість	Звичайна	Рідка

Кровотеча з порізів і подряпин	Мінімальна	Тривала, часто інтенсивна
Найчастіші прояви	Глибокі крововиливи (можуть бути без видимих причин або після травм), особливо суглобні та м'язові, тривалі відстрочені кровотечі після ушкоджень	Пурпура та екхімози, епістаксис, менорагії, шлунково-кишкові кровотечі
Стать пацієнтів	80-90 % у чоловіків	Трохи частіше у жінок
Вказівка на сімейний анамнез	Часто	Вкрай рідко

**Гематомний тип** - характеризується дуже болючими великими крововиливами у підшкірну клітковину, м'язи. При цьому часто відбувається стиснення прилеглих органів, нервових стовбурів, кровоносних судин. Гематомний тип геморагії дуже часто супроводжується крововиливами в суглоби (гемартрози). Цей тип кровоточивості характерний для гемофілії А та В і рідко буває при патології судин, тромбоцитопенії, тромбоцитопатії.

**Петехіально-плямистий тип (синцевий)** - характерний для тромбоцитопенії та тромбоцитопатії і проявляється насамперед крововиливами в шкіру та слизові оболонки. Величина цих крововиливів коливається від точкових петехій або петехій завбільшки зі шпилькову головку до великих екхімозів. Вони розташовуються найчастіше на животі, бічних поверхнях тулуба, гомілкках, можуть також локалізуватися на обличчі, кон'юнктиві. Характерне "цвітіння синців" - поступова зміна забарвлення шкіри у ділянці крововиливів - від багряного-червоного (багряного- фіолетового) до зеленуватого і потім жовтуватого.

**Васкулітно-пурпурний тип** - характеризується появою шкірної геморагічної висипки, величина висипань коливається від величини шпилькової головки до більш виражених вогнищ. Дрібні геморагії легко виникають у місцях стискання шкіри поясом, шкарпетками. У хворих, що страждають дефіцитом вітаміну С, петехії виникають у ділянці волосяних фолікулів і найбільш виражені у ділянці стегон та сідниць ("місця сидіння"). Васкулітно-пурпурний тип спостерігається при васкулітах і дуже нагадує петехіально-плямистий тип, який спостерігається при тромбоцитопенії або тромбоцитопатії, однак нерідко елементи висипки мають еритематозний обідок ("запальна основа" висипки).

**Змішаний синцево-гематомний тип** являє собою поєднання петехіально- плямистого та гематомного типів геморагії. При цьому типі поряд з петехіями та плямистими шкірними крововиливами відзначаються і великі крововиливи у м'які тканини. На відміну від гематомного типу, крововиливи в суглоби при синцеві-гематомному типі не характерні.

**Ангіоматозний тип кровоточивості** спостерігається при телеангіектазіях, гематомах. Розпізнати цей тип нескладно, тому що зазвичай має місце виражена кровотеча з добре помітної розширеної судини певної локалізації.

Із певною часткою імовірності за особливостями геморагічних проявів можна припустити патології судинно-тромбоцитарної або коагуляційної ланки стазу.

На підставі даних клінічного обстеження та анамнезу встановлюють тяжкість ГД, тип кровоточивості, час появи скарг, характер ГД (вроджений чи набутий), тип спадкування. Пошук причини та нозологічний діагноз ГД полегшуються в тих випадках, коли геморагії в поєднанні з іншими симптомами утворюють синдром, характерний для певних нозологічних форм, або коли геморагії виникають на фоні захворювань або станів, здатних викликати те чи інше порушення в системі стазу.

#### Діагностична значимість геморагій при їх поєднанні з іншими симптомами

Клінічні симптоми, що відзначаються поряд із ГД	Найбільш імовірний діагноз
Розповсюджені геморагії шкіри та слизових Лихоманка	Сепсис, гострий промієлоцитарний лейкоз
Виражені шкірні геморагії, аж до некрозу шкіри Лихоманка Артеріальна гіпертензія	Блискавична пурпура
Розповсюджені геморагії шкіри та слизових Лихоманка Неврологічні порушення (минуші)	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (синдром Мошковица)

Помірні шкірні геморагії Гемолітична анемія Гостра ниркова недостатність	Гемолітико-уремічний синдром (синдром Гассера)
Шкірна пурпура (поліморфна, симетрична) Артрит великих суглобів Лихоманка	Хвороба Шенляйна - Геноха
Шкірні та слизові геморагії Гемолітична анемія	Синдром Фішера - Еванса
Помірні шкірні та слизові геморагії Феномен Рейно, минулі напади ішемії мозку та рецидивуючий тромбоз	Тромбоцитемія

#### Найчастіші причини геморагій при окремих патологічних станах

Вид патології	Найбільш імовірні причини кровоточивості
Пухлини	ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія (метастатичне ураження кісткового мозку - КМ), проростання судин
Інфекційні захворювання	ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія (пригнічення КМ; аутоімунне ураження тромбоцитів)
Гострий лейкоз	ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія (ураження КМ)
Шоковий стан	ДВЗ-синдром
Стан після екстракорпорально- го кровообігу та оксигенації	Тромбоцитопенія (відкладення тромбоцитів на діалізних мембранах)
Побічна реакція на прийом ліків	Васкуліти (гіперчутливість), тромбоцитопенія (пригнічення КМ, підвищене руйнування тромбоцитів імунними механізмами), тромбоцитопатія
Хронічний алкоголізм	Тромбоцитопенія
Захворювання печінки, що супроводжуються печінково- клітинною недостатністю	Зниження синтезу факторів згортання крові в гепатоцитах, тромбоцитопенія (при гіперспленізмі)
Обтураційна жовтяниця	Зниження синтезу факторів протромбінового комплексу (II, VII, IX, X) через дефіцит вітаміну К
Хронічний мієлопроліферативний синдром (хвороба Вакеса, хронічний мієлолейкоз)	Тромбоцитемія
Мієломна хвороба	Судинні порушення, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія
Макроглобулінемія Вальденстрема	Судинні порушення, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія
Кріоглобулінемія	Судинні порушення, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія
Амілоїдоз	Судинні порушення, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія
Гіпотиреоз	Тромбоцитопенія (гіпоплазія КМ)
Уремія	Тромбоцитопенія (гіпоплазія КМ), тромбоцитопатія
Гемотрансфузії	Тромбоцитопенія в результаті імунної алергійної реакції, при розведенні великою кількістю "старої" крові, що не містить тромбоцитів, ДВЗ-синдром
Колагенози (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, дерматоміозит та ін.)	Тромбоцитопенія (підвищене руйнування в результаті імунних механізмів), інгібіторна гемофілія (антитіла до якого-небудь фактора згортання), васкуліт

**Методи дослідження системи стазу.** При веденні пацієнтів з підозрою на порушення системи стазу, як у жодному іншому розділі медицини, важливі результати лабораторних досліджень. Багато які геморагічні захворювання мають схожу клінічну картину, однак вимагають різних терапевтичних підходів. Тільки лабораторна діагностика дозволяє встановити точний діагноз і призначити сучасну адекватну терапію.

Для поліпшення якості дослідження системи стазу важливо дотримуватися наступних принципів. При обстеженні хворих необхідно виділяти два послідовних етапи діагностики: первинного скринінгу з використанням скринінгових тестів і - на другому етапі - проб, що дозволяють уточнити діагноз. Для підтвердження діагнозу у випадку виявлення серйозних порушень у системі стазу (зниження рівня фактора Віллебранда, факторів згортання, тромбоци-



топенії, дефіциту чи аномалії дії фізіологічних антикоагулянтів, наявності вовчакового антикоагулянта, вираженої тромбінемії та ін.) необхідне повторне обстеження. Інтерпретацію показників коагулограми слід проводити з урахуванням можливого впливу прийнятих лікарських засобів та інших впливів. Наприклад, враховувати особливості харчування при контролі за лікуванням антикоагулянтами непрямой дії (АНД). Доцільно відмовитися від дублюючих або малоцінних, а також застарілих і неточних методів дослідження. Краще віддавати перевагу продуктивним і високоточним (порівняно з мануальними визначеннями) коагулометрам та агрегометрам, а також стандартизованим витратним матеріалам.

#### **Клініко-функціональні проби при дослідженні судинно-тромбоцитарної ланки системи стазу**

- Визначення ламкості мікросудин за допомогою проби манжеткової компресії (проба Кончаловського - Румпеля - Леєде);
- Визначення часу кровотечі з мікросудин без додаткової компресії (проба Дуке із проколом вуха та ін.), або на фоні венозного стазу (стиснення плеча манжетою до 40 мм рт. ст. з проколами або надрізами шкіри передпліччя) - проби Айві та Борхгревінка та ін.

#### **Лабораторні методи:**

- Вимірювання числа та функції тромбоцитів (адгезія, агрегація) шляхом мікроскопії або з використанням гематологічних аналізаторів (при скринінгових дослідженнях) і агрегометрів;
- Функціональні коагуляційні, або так звані клоттингові (за оцінкою часу згортання мануально або з використанням коагулометрів різних конструкцій);
- Визначення параметрів фібринолізу;
- Амідолітичні (тести з використанням хромогенних субстратів до тромбіну, плазміну, фактора Ха, XIIIa та ін., і фотометрів з фіксованою довжиною хвилі вимірювань);
- Імунологічні методи, які дозволяють виявити рівень шуканого антигену або антитіл при антифосфоліпідному синдромі та ін.;
- Виявлення генетичних аномалій методом ПЛР (мутації лейден-резистентності фактора Va до активованого протеїну C, гена протромбіну G 20210, гена метилентетрагідрофолатредуктази та ін.).

**Тести для оцінки судинно-тромбоцитарного компоненту гемостазу.** При тромбоцитопеніях, важких тромбоцитопатіях і при дефіциті фактора Віллебранда (ФВ) значно подовжується час кровотечі. Кровоточивість пов'язана з недостатністю адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів - порушенням утворення в ушкоджених судинах тромбоцитарної пробки. Це може бути зумовлено або значним зниженням кількості тромбоцитів у крові, або їх дисфункцією, в основі якої найчастіше лежить відсутність або блокада на мембрані тромбоцитів рецепторів, що взаємодіють зі стимуляторами (агоністами) агрегації цих клітин (ФВ, адреналіном, АДФ, фібриногеном, арахідоною кислотою та простагландінами), або відсутністю в тромбоцитах чи порушенням виходу з них компонентів гранул, що містять ці стимулятори агрегації.

**Час кровотечі** - це час від моменту нанесення стандартної рани шкіри до моменту припинення витікання крові. Він характеризує функціональну активність тромбоцитів і взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою. Час кровотечі не виявляє всіх тромбоцитарних порушень (такого методу взагалі не існує), цей скринінговий тест дозволяє запідозрити тромбоцитопатії різного генезу, хворобу Віллебранда та порушення проагрегантних властивостей судинної стінки. Після виявлення патології немає необхідності повторювати це дослідження, потрібно використати більш чутливі та специфічні методи.

**Кількість тромбоцитів у крові** (референсні значення:  $170-350 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### **Основні причини зниження та підвищення числа тромбоцитів**

##### **Зниження числа тромбоцитів ( $< 170 \times 10^9/\text{л}$ ):**

- Гострий ДВЗ-синдром
- Гострий лейкоз та мієлодиспластичні синдроми
- Гіпо- та апластичні анемії
- Порушення утворення в організмі тромбоцитопоетину
- Хіміотерапія та променева терапія
- Тромботична тромбоцитопенічна пурпура та гемолітико-уремічний синдром
- Спленомегалія та гепатолієнальний синдром, гіперспленізм

- Гепарин-індукована тромбоцитопенія
- Еклампсія та прееклампсія
- Екстракорпоральний кровообіг
- Гемодіаліз у хворих з хронічною нирковою недостатністю, гемосорбція
- Інтенсивна трансфузійна терапія
- Пароксизмальна нічна гемоглобінурія
- Імунні форми патології (СЧВ та інші колагенози, антифосфоліпідний синдром, імунна тромбоцитопенічна пурпура);
- Дефекти при отриманні крові для дослідження - псевдотромбоцитопенія у випадку використання ЕДТА як стабілізатора крові.

#### **Підвищення числа тромбоцитів ( $> 350 \times 10^9/\text{л}$ ):**

- Мегакаріоцитарні та мієлолейкози, еритремія
- Вторинний, реактивний тромбоцитоз у випадку:
  - Після спленектомії (через 1-3 тижні)
  - Внутрішньопорожнинні крововиливи після оперативних втручань
  - Через 7-10 днів від початку підгострого токсикоінфекційного ДВЗ-синдрому
  - Після перенесеної гострої кровотечі

При злоякісних новоутвореннях (провісник пухлини легенів, підшлункової залози) та інших причинах хронічного ДВЗ-синдрому.

**Індукована агрегація тромбоцитів.** При дослідженні функцій тромбоцитів індуктор агрегації додається до плазми, збагаченої тромбоцитами. Для дослідження індукованої агрегації тромбоцитів використовують фізіологічні індуктори, такі як тромбін, адреналін, АДФ, колаген. Крім того, існують спеціальні індуктори, такі як ристоцетин (ристоміцин). Цей індуктор ініціює зв'язування фактора Віллебранда з мембранним рецептором ІЬ-ІХ тромбоцитів і в такий спосіб викликає їх агрегацію.

Для діагностики більшості спадкових і набутих тромбоцитопатій достатньо досліджень функціональних параметрів тромбоцитів з використанням чотирьох агоністів. Ними є індуктори АДФ, адреналін, колаген та ристоміцин. Дослідження агрегації на склі менш чутливе, ніж з використанням агрегометра, однак швидко виконується і використовується при скринінгу для відбору пацієнтів із грубими порушеннями тромбоцитарного гомеостазу (вираженою тромбоцитопенією або тромбоцитопатією) у групу ризику для профілактики, наприклад, інтра- та післяопераційних кровотеч.

Великі переваги має графічна реєстрація процесу на агрегометрі, однак виконання досліджень вимагає великої кількості плазми та витрат часу. Агрегометри поділяються на оптичні (турбодиметричні), що реєструють агрегацію в багатій тромбоцитами плазмі за зміною її оптичної щільності, та кондуктометричні, що визначають агрегацію в цільній крові за зміною електропровідності. Результати цих досліджень дозволяють діагностувати тромбоцитопатії, нозологічна приналежність яких зумовлена характерним порушенням тих чи інших функціональних властивостей тромбоцитів або їх поєднань.

Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів характерне для претромботичних станів, ідіопатичного тромбоцитозу, тромбозів, інфарктів органів, атеросклерозу, васкулітів, при вагітності.

Зниження агрегації спостерігається при первинних та симптоматичних тромбоцитопатіях, при лікуванні антиагрегантами. Антиагреганти відрізняються за механізмом дії. Одні антиагреганти (аспірин, нестероїдні протизапальні засоби) блокують утворення в тромбоцитах простагландинових стимуляторів агрегації, зокрема тромбоксану А<sub>2</sub>, інші інгібують АДФ-рецептори (клопідогрель), треті порушують транспорт іонів кальцію в тромбоцити або стимулюють утворення циклічного аденозинмонофосфату.

#### **Інгібітори судинно-тромбоцитарного гомеостазу**

Групи препаратів відповідно до механізму дії	Лікарські препарати
Інгібітори циклооксигенази (ЦОГ-1)	Аспірин та інші НПЗП (індометацин та ін.)
Інгібітори тромбоксансинтетази	Сулотробан та ін.
Інгібітори тромбоксансинтетази та тромбоксанових рецепторів	Пікотамід, ридогрель та ін.
Блокатори тромбінових рецепторів тромбоцитів	Ваніпрост, дальтробан

Блокатори АДФ-рецепторів тромбоцитів	Тієнопіридини: тиклопідин (тиклід), клопідогрель (плавікс)
Антагоністи рецепторів ПЬ/Ша тромбоцитів	Антигільні: абсиксимаб (Reo Pro). Пептидні: інтегрилін та ін. Непептидні: тирофібан, ламофібан Оральні антагоністи рецепторів: імлофібан, фрадафібан
Стабільні похідні простаглініну	Ін'єкційні форми: ілопрост, вазопростан. Оральні форми: берапрост
Препарати комплексної дії та вазопротектори	Пентоксифілін (трентал), сульфінпіразони, дипіридамо́л (курантил), ендотелон, міртравен

**Скринінгові тести для оцінки плазмової ланки гемостазу.** Лабораторна діагностика порушень системи гемостазу є однією з найдорожчих у лабораторній практиці. Виконання всіх можливих тестів для уточнення характеру порушень для всіх пацієнтів - практично нереальне завдання. Тому надзвичайно важливо дотримувати етапності проведення тестів, виходити з клінічних даних та анамнезу пацієнта. На першому етапі для уточнення спрямованості порушень необхідно провести тести, що відображають стан цілих ланок системи гемостазу. Існує набір рекомендованих тестів, що їх традиційно називають скринінговими, для діагностики стану системи гемостазу: 1) АЧТЧ (активований частковий тромбопластиновий час); 2) протромбіновий час (за Квіком); 3) тромбіновий час та/або фібриноген.

Скринінгові тести на стан внутрішнього та зовнішнього каскаду активації протромбінази дозволяють виявляти порушення з боку факторів-субстратів, кофакторів, інгібіторів каскаду згортання, а також дію деяких лікарських препаратів або аутоантитіл. Основним тестом на стан внутрішнього каскаду згортання плазми є АЧТЧ, на стан зовнішнього каскаду - протромбіновий час.

**Активований частковий (парціальний) тромбопластиновий час (АЧТЧ).** АЧТЧ використовується як скринінговий тест для оцінки внутрішнього каскаду згортання плазми, скринінгової діагностики вовчакового антикоагулянту та спостереження за антикоагулянтною дією гепаринів. АЧТЧ - більш значущий тест для первинного виявлення патології, ніж протромбіновий час, тому що виявляє відносно поширену гемофілію А і В (дефіцит факторів VIII та IX відповідно) і наявність вовчакового антикоагулянту. Референсні значення АЧТЧ: 28,6-33,6 с.

### Причини скорочення та подовження АЧТЧ

#### Скорочення АЧТЧ:

- Активация внутрішнього механізму згортання при тромбозах, тромбоемболіях (це може бути пов'язано з резистентністю фактора V до активованого протейну C, підвищеним рівнем фактора VIII або активованих факторів згортання);

- При ДВЗ-синдромі (гіперкоагуляційна фаза);
- Можливе при нормальному ході вагітності.

#### Подовження АЧТЧ:

- Дефіцит факторів внутрішнього шляху згортання (VIII - гемофілія А, IX - гемофілія В, XI, XII) при нормальних результатах протромбінового тесту;
- Дефіцит факторів II, V, X у випадку супутньої гіпокоагуляції у протромбіновому тесті;
- Дефіцит фактора Віллебранда;
- Гепаринотерапія звичайним, нефракціонованим гепарином (НГ) (тест виявляє порівняно низькі концентрації антикоагулянту, приблизно від 0,05 МО/мл крові);
- Лікування антикоагулянтами непрямої дії (АНД);
- ДВЗ-синдром (виснаження факторів згортання у фазу гіпокоагуляції);
- На фоні переливань реополіглокіну, препаратів гідроксіетилкрохмалю (інфукол, валекам, HES);
- Наявність вовчакового антикоагулянту;
- Мутація фактора IX;
- Дефекти при отриманні крові для дослідження (гемоліз, передозування цитрату натрію, забір крові з гепаринізованого катетера).

**Протромбіновий час (ПЧ)** - широко використовуваний скринінговий тест для оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми. ПЧ зазвичай використовують для визначення активності

фактора VII, контролю за лікуванням непрямыми антикоагулянтами, при скринінгу системи гемостазу, а також для кількісного визначення фібриногену в автоматичних коагулометрах. Референсні значення ПЧ: 9,2-12,2 с.

### **Причини скорочення та подовження протромбінового часу**

#### **Скорочення ПЧ:**

- Активація зовнішнього механізму згортання при різних видах внутрішньосудинного згортання крові;
- Останні тижні вагітності, прийом пероральних контрацептивів;
- Лікування концентратами факторів протромбінового комплексу.

#### **Подовження ПЧ:**

- Дефіцит або аномалія факторів протромбінового комплексу (VII, X, V, II) у випадках прийому антикоагулянтів непрямої дії (варфарин, синкумар, пелентан та ін.);
- Хвороби печінки;
- Лікування нефракціонованим гепарином (тест реагує лише на порівняно високі концентрації антикоагулянту, приблизно від 0,5 МО/мл крові та вище);
- ДВЗ-синдром (виснаження факторів згортання в перехідну фазу та фазу гіпокоагуляції);

○ На фоні переливань реополіглюкіну, препаратів гідроксietилкрохмалю;

- Наявність у крові вовчакового антикоагулянту (можливо);
- Дефекти при отриманні крові для дослідження (гемоліз, передозування цитрату натрію, забір крові з гепаринізованого катетера).

**Протромбін за Квіком (%), як і протромбіновий індекс**, дозволяє визначати активність протромбінового комплексу плазми пацієнта порівняно з вимірюваним протромбіновим часом контрольної плазми. Але при цьому розрахунок проводиться по кривій залежності протромбінового часу від % вмісту факторів протромбінового комплексу, побудованій з використанням різних розведень контрольної плазми. Такий спосіб подання результатів точніший, особливо в області низьких значень. Протромбіновий індекс і протромбін за Квіком можуть збігатися один з одним в області нормальних значень. У зоні низьких значень, рекомендованих для ведення хворих, що приймають непрямі антикоагулянти, показники цих тестів розходяться. Протромбіновий індекс 50-60 % може відповідати 30-40 % протромбіну за Квіком. Розрахунок протромбіну за Квіком зараз є загальноприйнятим способом.

**МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення)**, латинська аббревіатура INR (International Normalized Ratio) - додатковий спосіб подання результатів протромбінового тесту, рекомендований для контролю терапії непрямыми антикоагулянтами комітетом експертів ВООЗ, Міжнародним комітетом з вивчення тромбозів та гемостазу і Міжнародним комітетом зі стандартизації в гематології. МНВ розраховується за формулою:

$$\text{МНВ} = (\text{протромбіновий час пацієнта} \setminus \text{протромбіновий час донора})^{\text{ISI}}$$

де ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), він же МІЧ (міжнародний індекс чутливості) - показник чутливості тромбопластину, який стандартизує його щодо міжнародного стандарту. МНВ - математична корекція, за допомогою якої проводиться стандартизація протромбінового часу, що дозволяє порівнювати результати, отримані в різних лабораторіях. МНВ та протромбін за Квіком корелюють негативно - зниження протромбіну за Квіком відповідає підвищенню МНВ.

**Тромбіновий час (ТЧ).** Визначення тромбінового часу є третім за значимістю базисним скринінговим тестом. Тест характеризує кінцевий етап процесу згортання - перетворення фібриногену у фібрин під дією тромбіну, на нього впливає концентрація фібриногену в плазмі та наявність продуктів деградації фібрину. Референсні значення ТЧ: 18-24 с.

### **Причини скорочення та подовження тромбінового часу**

- Гіперфібриногенемія (фібриноген 6,0 г/л і вище);
- Початкова (гіперкоагуляційна) фаза гострого та підгострого ДВЗ-синдрому;

#### **Подовження ТЧ:**

Гепаринотерапія звичайним гепарином (тест реагує на порівняно низькі концентрації антикоагулянту, приблизно від 0,05 МО/мл крові); Гіпофібриногенемія (фібриноген нижче 1,0 г/л) у випадках розвитку гострого ДВЗ-синдрому та при тромболітичній терапії (стрептокіназа,

актилізе та ін.). В останньому випадку кінцевий етап згортання крові інгібується продуктами деградації фібриногену та фібрину (фрагментами D та D-димерів);

•Вплив інших інгібіторів полімеризації фібрин-мономера (парапротеїни, мієломні білки та ін.);

•Дефекти при отриманні крові для дослідження (гемоліз, передозування цитрату натрію, забір крові з гепаринізованого катетера).

**Концентрація фібриногену у плазмі.** Кількісне визначення фібриногену за методом Клаусса є базовим тестом дослідження гемостазу. Утворення фібрину та його стабілізація являють собою фінальний етап формування тромбу, при якому розчинний фібриноген перетворюється у нерозчинний фібрин під дією тромбіну та фактора XIII.

Фібриноген - гострофазний білок. Печінка синтезує 2-5 г фібриногену на день, час напіввиведення фібриногену з крові становить близько 4 днів. Концентрація його може перевищувати 10 г/л при важких бактеріальних інфекціях, травмах і тромбозі. Підвищення рівня фібриногену в гострій фазі запалення, як правило, має транзиторний характер. У курців рівень фібриногену в плазмі крові трохи вищий, ніж у тих, що не палять. До значного росту фібриногену призводять захворювання нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит, гемолітико-уремічний синдром), колагенози (ревматоїдний артрит, вузликовий периартеріт), пароксизмальна нічна гемоглобінурія, новоутворення (рак легенів). При атеросклерозі спостерігається стійке збільшення рівня фібриногену, яке важко коригується лікарськими препаратами. У результаті ризик серцево-судинних захворювань підвищується із зростанням вихідного вмісту фібриногену в інтервалі 3,0-4,5 г/л. Виявлено, що підвищення рівня фібриногену у плазмі крові хворих серцево-судинними захворюваннями передують розвитку інфаркту міокарда та інсульту. Кореляція між рівнем фібриногену та розвитком цих ускладнень особливо чітко простежується у пацієнтів молодого і середнього віку. Визначення рівня фібриногену - найчутливіший тест для виявлення безсимптомних стадій захворювання периферичних артеріальних судин. Референсні значення фібриногену: 2,75- 3,65 г/л.

#### **Причини зниження та підвищення концентрації фібриногену**

##### **Зниження концентрації:**

- Гострий ДВЗ-синдром;
- Дисфібриногенемія;

##### **Підвищення концентрації:**

- Підгострий та хронічний ДВЗ-синдром;
- Інфекційні, запальні та аутоімунні процеси;
- Нормально перебігала вагітність.

**Визначення причин кровоточивості.** При наявності кровотеч провести діагностичний пошук для більшості видів геморагічних діатезів може допомогти наведена схема.

#### **Орієнтовна схема обстеження при визначенні причин кровоточивості**

Основний метод	Патологія
Час кровотечі за Айві	Більше 10-12 хв.
Кількість тромбоцитів у крові	Менше $80-100 \times 10^9/\text{л}$
Оцінка агрегаційної функції тромбоцитів з використанням таких індукторів, як АДФ, адреналін і колаген	Гіпоагрегація
АЧТЧ (активованний частковий тромбопластиновий час)	Гіпокоагуляція
ПТ (протромбіновий тест)	Гіпокоагуляція
Концентрація фібриногену	Менше 1,0 г/л
<b>Додаткові методи, у випадку наявності збільшення часу кровотечі та гіпокоагуляції за АЧТЧ</b>	
Фактор Віллебранда	Менше 55 % активності
Фактори VIII та IX	Менше 40 % активності

Дані лабораторних досліджень мають вирішальне значення для постановки діагнозу. Однак потрібно пам'ятати наступне: зміни лабораторних тестів часто виявляються тільки в момент геморагічного епізоду; нормальні лабораторні показники у хворих, що мали в анамнезі підвищену кровоточивість, не свідчать про відсутність у них ГД (у таких випадках рекомендуються повторні, часто багаторазові обстеження); частина лабораторних тестів, застосо-

уваних для дослідження системи гемостазу, недостатньо чутливі (наприклад, визначення часу згортання крові). Навіть результати такого тесту, як визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), змінюються у хворого гемофілією лише при зниженні відсутнього фактора до рівня менше 10 % від норми. Слід зазначити, що й ознаки кровоточивості з'являються зазвичай тоді, коли вміст якого-небудь фактора стає нижчим цього критичного рівня. При деяких видах ГД (аутоеритроцитарної сенсibiliзації, підвищеній чутливості до власного ДНК, гемоглобіну та ін.) не вдається виявити порушень системи гемостазу навіть за допомогою сучасних методів.

Найвиразніше кровоточивість проявляється при поєднанні або комбінації окремих порушень гемостазу, які, підсилюючи один одного, сприяють розвитку геморагічного синдрому. Наприклад, сама по собі гіпофібриногенемія вкрай рідко викликає кровотечу, але у поєднанні з тромбоцитопенією/тромбоцитопатією або дефіцитом іншого (інших) факторів згортання провокує розвиток геморагічного синдрому. Така ситуація може виникнути при лікуванні тромболітиками. Те ж стосується і оцінки значимості тромбоцитопеній різного ступеня вираженості. Для забезпечення тромбоцитарного гемостазу, як відомо, достатньо вмісту в крові  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  цих клітин за умови, що вони функціонально активні і немає гострої травми (операції, пологів та ін.). Як правило, геморагічний синдром виникає при поєднанні кількісного та якісного дефектів кров'яних пластинок. Це характерно, зокрема, для ДВЗ-синдрому, коли при рівні кров'яних пластинок нижче  $100 \times 10^9/\text{л}$  висока імовірність розвитку спонтанних кровотеч. Очевидно, у цьому криється і можлива причина різної вираженості й частоти виникнення гематом у хворих гемофілією при дефіциті факторів VIII або IX, у випадку наявності або відсутності супутнього зниження функції тромбоцитів, дисфібриногенемії та інших факторів (наприклад, при поєднанні з мезенхімальною дисплазією), що сприяють кровоточивості.

Діагностика геморагії на підставі аналізу даних анамнезу та клінічної картини може робитися лише приблизно. Застосування лабораторних методів завжди обов'язкове. Це зазвичай лякає практичних лікарів, хоча набір діагностичних тестів, що дозволяє поставити якісну діагностику геморагічних станів, дуже невеликий і простий у виконанні. Цей набір повинен виконуватися у будь-якій лікарняній та поліклінічній лабораторії. Він містить у собі визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу, частково активованого тромбопластинового часу, а також часу кровотечі.

Подовження часу кровотечі при нормальних показниках протромбінового і частково активованого тромбопластинового часу змушує думати про патологію тромбоцитарної ланки. Підрахунок кількості тромбоцитів дозволяє відокремити тромбоцитопатії від тромбоцитопеній. Подовження частково активованого тромбопластинового часу при нормальному протромбіновому і часі кровотечі дає підставу припускати найпоширенішу гемофілію. Подовження протромбінового часу при нормальних показниках часу кровотечі та частково активованого тромбопластинового часу дають можливість діагностувати дефект фактора VII (гіпопроконвертинемію). Додавання до перерахованих тестів легковиконуваного дослідження із застосуванням барієвої плазми дозволяє диференціювати гемофілію А від гемофілії В, що має значення для вибору лікувальних заходів.

Природно, що така діагностика носить лише якісний характер.

Визначення кількісної вираженості дефекту прокоагулянтів вимагає тестів з використанням плазм, що здійснюється у спеціалізованих лабораторіях. Там же виконуються тести, що розшифровують дефекти функцій тромбоцитів - адгезії, агрегації, реакції вивільнення, ретракції. Для практичних лікарів цілком достатньо якісної діагностики у тих випадках, коли клінічна ситуація вимагає невідкладних лікувальних заходів, зокрема при гемофілії та ДВЗ-синдромі.

Під дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові (ДВЗ-синдром) розуміють порушення кровообігу в мікроциркуляторному руслі через дифузне відкладення в ньому фібрину і тромбоцитарних агрегатів. ДВЗ-синдром не є самостійним захворюванням, але він ускладнює хід багатьох хвороб. Існує біля ста клінічних ситуацій, при яких розвивається ДВЗ-синдром. Це, насамперед, пухлини (37 %) і інфекційні захворювання (36 %), шоківі стани, особливо інфекційний шок (8,7 %), лейкози (14 %). Кровотечі при ДВЗ-синдромі виникають внаслідок однієї або кількох змін властивостей крові, таких як виснаження факторів згортання, тромбоцитопенія, порушення функції тромбоцитів, активація реактивного фібринолізу та дія

допомагає визначення рівня продуктів деградації фібриногену (ПДФ) та D-димера, які при ДВЗ-синдромі різко підвищені.

**Якщо стан хворих не вимагає невідкладного втручання**, а клініко-анамнестичні дані хворого з ГД не дозволяють визначити напрямок, у якому варто шукати причину підвищеної кровоточивості, продуктів деградації фібрину (ПДФ). У складних випадках діагностиці доцільно почати дослідження з визначення часу кровотечі.

Першочергове вивчення тромбоцитарного компонента гемостазу логічне ще й тому, що 80 % усіх випадків підвищеної кровоточивості пов'язано з патологією тромбоцитів, у 18-20% випадків причина кровотечі - порушення плазмового компонента гемостазу, і лише в 1-2 % - дефект судинної стінки.

Аутоімунні процеси обумовлюють медикаментозну алергійну тромбоцитопенію, посттрансфузійну алергійну тромбоцитопенію, тромбоцитопенію при захворюваннях сполучної тканини (системний червоний вовчак та ін.), гемолітичну аутоімунну анемію, гіпотиреоз та хронічний лімфолейкоз, а також ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (хворобу Верльгофа). Кінцевий діагноз виставляється тільки після виключення всіх перерахованих захворювань. Прискорене руйнування тромбоцитів на периферії внаслідок неімунних процесів може виникати при ДВЗ-синдромі, алкоголізмі, гіперспленізмі, масивних переливаннях "старої" крові, після екстракорпорального кровообігу.

Поєднання ГД та подовження часу кровотечі при нормальній кількості тромбоцитів характерне як для тромбоцитопатій, так і для судинних порушень. Для виключення дефекту тромбоцитів необхідно досліджувати їх функціональні властивості, що доступно лише спеціалізованим лабораторіям. Загальноприйнятим вважається визначення наступних показників: адгезія тромбоцитів (прилипання їх до скла, колагену); агрегація (прилипання тромбоцитів один до одного), індукована АДФ, адреналіном, колагеном, тромбіном, ристоцетином; реакція вивільнення (III фактора, АДФ,  $\beta$ -тромбоглобуліну і т.д.); ретракція кров'яного згустку. Результати цих досліджень дозволяють діагностувати тромбоцитопатії, нозологічна приналежність яких обумовлена характерним порушенням тих чи інших функціональних властивостей тромбоцитів або їх поєднанням. Зміни функціональних властивостей тромбоцитів можуть спостерігатися при уремії, макроглобулінемії Вальденстрема, мієломній хворобі, захворюваннях печінки та іншій патології, а також під дією ряду ліків (ацетилсаліцилової кислоти, тиклопідину, сульфінпіразону, дипіридамолу, нестероїдних протизапальних препаратів, декстрану та ін.). Ці фактори викликають не завжди однозначні зміни функціональної активності тромбоцитів і, крім того, можуть виявляти їх раніше не маніфестовані дефекти.

ГД, що супроводжується збільшенням кількості тромбоцитів ( $500-600 \times 10^9/\text{л}$ ), може бути зумовлений наступними причинами:

- ◆ Реактивний тромбоцитоз при пухлинах з метастазами, хронічних інфекційних захворюваннях, спленектомії, великих ушкодженнях тканин (переломи ніг; великі операції, пологи). Відсутність у хворого вищевказаних факторів, що провокують вторинне підвищення кількості тромбоцитів, дозволяє виключити реактивний тромбоцитоз;

- ◆ Первинне мієлопроліферативне захворювання - тромбоцитемія (являє собою лише одну з форм мієлопроліферативного синдрому, що проявляється також справжньою поліцитемією (хвороба Вакеза) та хронічним мієлолейкозом. Крім того, первинна геморагічна тромбоцитемія в ході свого розвитку згодом може перейти у хворобу Вакеза або хронічний мієлолейкоз).

При обох типах підвищення кількості тромбоцитів останні формуються швидко і часто бувають неповноцінними у функціональному відношенні. Це виражається двома властивостями, які можуть існувати одночасно: 1) спонтанною агрегацією тромбоцитів, що клінічно проявляється феноменом Рейно, мінущими нападами ішемії мозку, тромбозами селезінкової, ворітної вени, вен нижніх кінцівок, печеристого тіла (приапізм), коронарних судин серця; 2) слабкою відповіддю на дію фізіологічних індукторів з підвищеною схильністю до геморагій слизових оболонок, що проявляється носовими кровотечами, кривавою блювотою, меленою, гематурією, кровохарканням, менорагією.

Діагностика хвороб, що проявляються ГД, нормальним часом кровотечі та змінами тестів плазмового гемостазу, вимагає іншого діагностичного алгоритму. Таке поєднання лабораторних показників характерне для гемофілій, тобто ГД, викликаних неспроможністю того чи іншого білка (прокоагулянту).

### Плазмові порушення гемостазу (гемофілії)

Дефектний фактор	Назва хвороби	Синоніми захворювання
I (фібриноген)	Афібриногенемія, гіпофібриногенемія, дисфібриногенемія	Дефіцит I фактора
II (протромбін)	Гіпопротромбінемія	Дефіцит II фактора
V (проакцеперин)	Дефіцит V фактора	Парагемофілія, хвороба Оврена
VII (проконвертин)	Дефіцит VII фактора	Гіпопроконвертинемія
VIII (антигемофілічний глобулін)	Гемофілія А	Класична гемофілія, дефіцит VIII фактора
	Хвороба Віллебранда	Ангіогемофілія
IX (фактор Крістмаса)	Гемофілія В	Хвороба Крістмаса, дефіцит IX фактора
X (фактор Стюарта - Прауера)	Дефіцит X фактора	Хвороба Стюарта - Прауера
XI (попередник плазмового тромбопластину)	Дефіцит XI фактора	Гемофілія С
XII* (фактор Хагемана)	Дефіцит XII фактора	Симптом Хагемана
XIII (фібринстабілізуючий фактор, фактор Лакі-Лорана, фібриназа)	Дефіцит XIII фактора	-
XIV** (фактор Флетчера, прекалікреїн)	Дефіцит прекалікреїну	Дефіцит фактора Флетчера, дефіцит XIV фактора
XV** (кініноген високої молекулярної маси - KBMM, фактор Фітцджеральда, Вільямса, Фложак)	Дефіцит кініногену BMM	Хвороба Фітцджеральда, Вільямса, Фложак

\* Дефіцит XII, XIV та XV факторів згортання крові не проявляється геморагіями, хоча лабораторне обстеження виявляє у цих хворих порушення контактної активації (подовження АЧТЧ).

\*\* Назва факторів XIX та XV не прийнята у Міжнародній номенклатурі.

Порушення у плазмовому компоненті гемостазу можуть бути не тільки вродженими, але й набутими. Найчастіше зниження рівня факторів згортання спостерігається при дисфункції печінкових клітин, тому що всі фактори згортання, за винятком VIII, синтезуються гепатоцитами. У першу чергу знижується рівень вітамін-К-залежних факторів (II, VII, IX та X). Аналогічна ситуація виникає при прийманні оральних антикоагулянтів - антивітамінів К. Проти білків згортання можуть утворюватися антитіла (частіше проти VIII фактора). Це спостерігається при аутоімунних захворюваннях, у післяпологовому періоді та при гіперчутливості до ліків (антибіотики, нітрофурані, сульфаніламіді та ін.).

Діагностика надмірного фібринолізу як причини ГД проводиться в рамках цієї ж програми. Сам факт підвищеного фібринолізу встановлюється тільки лабораторним шляхом: виявлення подовження ТЧ, прискорення лізису еуглобулінового згустку та підвищення рівня ПДФ. Як причини розглядаються передозування тромболітичних препаратів та ДВЗ-синдром. Перше виключають на підставі анамнестичних даних. Тут же потрібно звернути увагу на те, що при кровотечах, які виникають у хворих після операцій на передміхуровій залозі, піднебінних мигдаликах, при гіперменореї, виразковому ураженні шлунково-кишкового тракту, а також посттравматичних крововиливах у середовище ока (гіфемах) варто припускати наявність надмірного фібринолізу. Очевидно, він зумовлений локальним надлишком плазміну, тому що за допомогою вищевказаних лабораторних методів у венозній крові його визначити не вдається. Проте призначення інгібіторів фібринолізу для лікування цих кровотеч дає хороший ефект.

Діагностика хвороб, що проявляються ГД при подовженому або нормальному часі кровотечі та незмінених тестах плазмового гемостазу. Як уже згадувалося раніше, порушення тромбоцитарно-судинного та плазмового компонентів гемостазу можна розмежувати вже на підставі типу кровоточивості. Крім того, патогномонічні симптоми деяких захворювань судин настільки яскраві, що не вимагають попереднього дослідження тромбоцитарного компоненту гемостазу. Причини та механізми порушення судинної стінки різноманітні, але всі вони призводять у кінцевому підсумку до нездатності взаємодії тромбоцитів зі стінкою судини і до кровоточивості. Клінічний діагноз ґрунтується на характері шкірних та слизових геморагій у поєднанні з особливостями конкретної нозологічної форми. Нозологічний діагноз



підтверджується на підставі морфологічного вивчення судин. Із клінічних позицій всі захворювання судинної стінки зручніше поділити на вроджені й набуті.

До першого належать: хвороба Рандю-Ослера-Вебера (спадкова геморагічна телеангіектазія); синдром Елерса-Данлоса (генералізована фібродисплазія еластичних волокон; судинні пухлини (гемангіоми). Другу групу представляють: васкуліти (хвороба Шенляйна - Геноха та ін.); сенільна пурпура; геморагічна саркома Калоші; вузлувата еритема; хвороба Шамберга; хвороба Майоккі (кільцеподібна пурпура); пігментний дерматит (Гужеро-Блюма); повзуча ангиома Хатчінсона. Потрібно враховувати можливість рідких випадків цинги (дефіциту вітаміну С), що спостерігається у самотніх старих людей зі зміненою психікою, які харчуються виключно консервами протягом багатьох місяців, а також про можливості симуляції ГД, зокрема прийманням підвищених доз антикоагулянтів або механічно викликуваними екхімозами, гематурією, ясенними кровотечами.

### **Діагностика та лікування геморагічних діатезів різного генезу**

#### **1. Геморагічні діатези, зумовлені патологією тромбоцитів.**

Геморагічний синдром, зумовлений патологією тромбоцитарної ланки гемостазу, є причиною кровоточивості (за даними різних авторів) у 40-80 % випадків. До цієї групи відносять **тромбоцитопенії та тромбоцитопатії** - збірна група захворювань, яка поєднується за принципом єдиного патогенезу тромбоцитопенії (скорочення життя тромбоцитів, викликаного наявністю антитіл до тромбоцитів або іншим механізмом їх лізису) або якісної неповноцінності тромбоцитів (тромбоцитопатії).

**Тромбоцитопенії** - група захворювань (тромбоцитопенічна пурпура та ін.), що виникають у результаті зменшення кількості тромбоцитів. Розрізняють первинні та вторинні тромбоцитопенічні пурпури.

До **первинної** відносять ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП) - спадкові, ізоімунні (вроджені - при несумісності плода і матері за тромбоцитарними антигенами, посттрансфузійні - після переливань крові та тромбоцитарної маси), уроджену трансімунну (транзиторна тромбоцитопенія немовлят, народжених від матерів, хворих ІТП, системним червоним вовчаком).

**Вторинні (симптоматичні)** тромбоцитопенії (зустрічаються частіше від первинних) спостерігаються при алергійних реакціях і хворобах, що протікають з гіперреактивністю негайного типу, системних захворюваннях сполучної тканини та інших аутоімунних розладах, ДВЗ-синдромі, захворюваннях системи крові (лейкоз, гіпопластичні та В<sub>12</sub>-дефіцитні анемії), хворобах, що супроводжуються спленомегалією та гіперспленізмом, уроджених аномаліях судин (гемангіоми) та обміну речовин (хвороби Гоше, Німана-Піка та ін.), у гострому періоді інфекційних захворювань і при "носійстві" хронічних, частіше вірусних захворювань.

#### **Захворювання/стани, що супроводжуються тромбоцитопенією**

##### **Пригнічення утворення тромбоцитів:**

- Гіпо- та апластичні анемії;
- Синдром Фанконі з гіпоплазією мегакаріоцитарного відростка;
- Синдром Віскотта-Олдрича;
- Аномалія Мея-Хегліна;
- Уроджена амегакаріоцитарна тромбоцитопенічна пурпура з аномаліями розвитку кісток (остеогенна дистрофія);
- Пароксизмальна нічна гемоглобінурія - хвороба Маркіафави - Мікеллі;
- Злоякісні пухлини із заміщенням кісткового мозку злоякісними клітинами (лейкози, лімфоми, остеомієлофіброз та ін.);
- Радіаційні впливи;
- Цитостатична терапія;
- Мегалобластна (В<sub>12</sub>-, фолієводефіцитна) анемія;
- Дефіцит тромбопоетину;

##### **Надмірна активація тромбоцитів:**

- ДВЗ-синдром;
- Гемолітико-анемічний синдром;
- Тромболітична тромбоцитопенічна пурпура - синдром Мошковіца;
- HELLP-синдром;
- Синдром Казабаха-Мерріт;

- Застосування апаратів штучного кровообігу, штучної нирки;
- Трансплантація штучних клапанів серця та судинних протезів;

#### **Надмірне руйнування тромбоцитів:**

- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура - хвороба Верльгофа;
- Аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура (вторинна): гепарин-індукована, у хворих із системними захворюваннями сполучної тканини, хронічним лімфолейкозом,

**Ступінь тяжкості тромбоцитопенії**

Ступінь	Кількість тромбоцитів	Імовірність кровотечі
Легка	50-150x10 <sup>9</sup> /л	Низька
Середньої тяжкості	25-50x10 <sup>9</sup> /л	Висока при травмах та операційних втручаннях
Важка	Менше 25x10 <sup>9</sup> /л	Висока
Дуже важка	Менше 10x10 <sup>9</sup> /л	Дуже висока

тиреїдитом Хашімото, хронічним активним гепатитом, інфекцією *Helicobacter pylori*;

- Гетероімунна тромбоцитопенічна пурпура;
- Трансімунна тромбоцитопенічна пурпура (немовлят);
- Ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура (переливання крові, трансплантація органів);
- Гіперспленізм; **Перерозведення крові:**
- Недостатній контроль за інфузійною терапією.

Залежно від кількості тромбоцитів і тяжкості перебігу тромбоцитопенії поділяють на легкі, середньої тяжкості, важкі і дуже важкі.

**Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа)** - одне з перших ідентифікованих геморагічних захворювань людини, описане ганноверським лікарем Верльгофом у 1735 році, ще задовго до того, як були виявлені самі тромбоцити. ІТП - первинний генералізований геморагічний стан з низьким числом тромбоцитів у крові (менше 150 x 10<sup>9</sup>/л), але нормальним або підвищеним вмістом мегакаріоцитів у кістковому мозку з порушенням судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, при відсутності спленомегалії та системних захворювань або інших патологій, хід яких може ускладнитися тромбоцитопенією. Серед усіх тромбоцитопеній зустрічається найчастіше. Середня захворюваність становить 6 на 100000 населення, частіше хворіють жінки (в 3-4 рази), особи у віці від 20 до 50 років. ІТП у більшості випадків дебютує в дошкільному та шкільному віці, частіше у дівчаток.

У більшості випадків ІТП в основі має імунопатологічний генез, про що свідчить наявність антитромбоцитарних антитіл (частіше Ig) у крові хворих, переважно до глікопротеїнів їх цитомембран GPIIb/IX та GP1 b/IX. Тромбоцити з фіксованими на них антитілами або імунними комплексами у надмірній кількості поглинаються мононуклеарними фагоцитами в селезінці. Антитіла до власних тромбоцитів можуть з'являтися через 1-3 тижні після перенесених вірусних (кір, краснуха, ГРВІ) чи бактеріальних інфекцій; профілактичних щеплень; переохолодження або надмірної інсоляції; прийому лікарських препаратів при індивідуальній непереносимості; після операцій, травм. Іноді причину захворювання виявити не вдається. Певне значення у розвитку ІТП приділяється спадковій схильності, переданий за аутосомно-домінантним типом у вигляді якісної неповноцінності (порушення агрегації) тромбоцитів.

Внаслідок тромбоцитопенії спостерігається підвищення проліферативної активності мегакаріоцитарного відростка кісткового мозку. У крові з'являються не тільки зрілі, але й великі молоді тромбоцити. Тривалість життя тромбоцитів, навантажених антитілами, знижена до кількох годин (у нормі тромбоцити живуть 7-10 днів). Тромбоцитопенія призводить до порушень судинної стінки у зв'язку з випаданням ангіотрофічної функції тромбоцитів; за рахунок зменшення рівня серотоніну в крові знижується скоротлива здатність судин; стає неможливим утворення повноцінного згустку; порушується ретракція кров'яного згустку.

За клінічною картиною розрізняють "суху" (наявний тільки шкірний геморагічний синдром) і "вологу" (пурпура в поєднанні з кровотечами) ІТП. За перебігом виділяють гострі (що тривають менше 6 міс.) і хронічні форми ІТП. За періодом хвороби розрізняють загострення (криз), клінічну ремісію (відсутність кровоточивості при збереженій тромбоцитопенії) і клініко-гематологічну ремісію.

Захворювання починається частіше повільно або гостро з появи геморагічного синдрому - петехіально-плямистої (синцевої) висипки. Шкірний геморагічний синдром спостерігається у 100 % хворих і характеризується поліхромністю (одночасно на шкірі виявляються геморагії різного забарвлення - від червонясто-синюватих до жовтих і зелених); поліморфністю (висипка різної величини і петехії, від поодиноких до множинних); несиметричністю (немає улюбленої локалізації геморагій); спонтанністю виникнення (переважно по ночах і неадекватність травмі); безболісністю. Для дефектів тромбоцитарної ланки гемостазу не властиві крововиливи в суглоби та м'язи. Виникаючи в різний час, петехії та екхімози, проходячи стадії природного розвитку та змінюючи своє забарвлення з багряно-синього на синє, синьо-зелене, зелено-жовте і т.д., призводять до формування у хворого так званої "шкіри леопарда". Множинні поверхневі петехії та екхімози не зникають при натисканні і частіше утворюються в місцях з підвищеним капілярним тиском. Поверхневі порізи і подряпини супроводжуються тривалою кровоточивістю. Поряд зі шкірними проявами для тромбоцитарного дефекту характерні геморагії на слизових оболонках. Дуже часті носові кровотечі з ділянки Кіссельбаха, ясенні кровотечі, що провокуються використанням зубної щітки. На слизових оболонках щік часто виникають петехії та геморагічні міхури, що досягають великих розмірів при травмуванні слизової оболонки щік у процесі жування. Дуже небезпечні хірургічні втручання на органах порожнини рота та в ділянці носоглотки. Екстракції зубів і видалення мигдалин можуть призводити до масивних кровотеч, що загрожують життю хворого. Цікаво, що порожнинні операції даними хворими переносяться значно легше. При патології тромбоцитарної ланки гемостазу описані крововиливи у черевну порожнину, плевру, порожнини ока, сітківку, крововиливи в мозок. Легеневі, кишкові і ниркові кровотечі також не рідкість. У жінок основними проявами часто є менорагії та метрорагії - тривалі рясні менструації та позациклічні маткові кровотечі. Описано випадки крововиливів у яєчники, що симулюють розвиток позаматкової вагітності. Ендотеліальні проби (щипка, джгута, молоточка) позитивні. Відзначаються гепатомегалія, лімфаденопатія, артралгія. Анемія розвивається тільки при значній крововтраті. Іноді з'являються обумовлені анемією тахікардія, систолічний шум на верхівці та у 5-й точці, ослаблення 1 тону. Збільшення селезінки не характерне і виключає діагноз ІТП.

Ускладненнями є крововиливи у внутрішні органи (головний мозок, склеру, сітківку, яєчники, внутрішнє вухо, наднирники); ДВЗ-синдром.

Симптоматичні тромбоцитопенії розвиваються при ряді захворювань, у тому числі: системному червоному вовчаку, гемобластозах, апластичних анеміях, ДВЗ- синдромі, імунodefіцитних станах, хронічному гепатиті, гемолітико-уремічному синдромі, інфекційних захворюваннях (сепсисі, ВІЛ- і TORCH-інфекціях, малярії та ін.), перинатальній гіпоксії і т.д. Клінічна картина при вторинних тромбоцитопеніях зумовлена насамперед перебігом основного захворювання. При симптоматичних тромбоцитопеніях (гемобластозах, апластичних анеміях, системному червоному вовчаку, гемолітико-уремічному синдромі, інфекційно-запальних захворюваннях та ін.) страждає загальний стан хворого: виражений інтоксикаційний синдром, важкість стану неадекватна геморагічному синдрому, у патологічний процес втягуються внутрішні органи і т.д. Так, у клініці системного червоного вовчаку виявляються гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, "метелик" на обличчі, "люпус-нефрит", ендокардит Лібмана - Сакса; при лабораторному дослідженні: лейкопенія, значне збільшення ШОЕ, гіперпротеїнемія, гіпергаммаглобулінемія, LE-клітини. Апластичні анемії супроводжуються вродженими аномаліями, стигмами дисембріогенезу, панцитопенією, збільшенням ШОЕ, тотальним заміщенням кісткового мозку жировою тканиною. При гемобластозах виявляються гепатоспленомегалія, біль у кістках (осалгії), лімфаденопатія, прояви нейрорлейкозу, у периферичній крові з'являються бластні клітини, "лейкемічне зяняння", ШОЕ різко збільшене, у мієлограмі - гіпоплазія із збільшенням числа бластних клітин понад 30 %. Є також розходження в характері анемії при вторинних тромбоцитопеніях. Її виникнення при системному червоному вовчаку та гемолітико-уремічному синдромі обумовлене гемолізом, при гемобластозах і апластичних анеміях - гіпоплазією еритроїдного відростка, при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі - виключно крововтратою.

Для встановлення діагнозу тромбоцитопенії та її причини вирішальне значення належить лабораторному обстеженню: визначення кількості тромбоцитів у циркулюючій крові, час кровотечі за Дюке, пункція кісткового мозку з вивченням мієлограми або трепанобіопсія (вивчають стан мегакаріоцитарного ростка), антитіла до тромбоцитів, час згортання крові та інші

коагулологічні тести.

Про наявність тромбоцитопенії свідчить зниження числа тромбоцитів менше  $150 \times 10^9/\text{л}$  у периферичній крові на фоні нормальних інших її показників, а також збільшення тривалості кровотечі більше 4 хв. (за Дюке). Додаткові дослідження виявляють зниження ретракції кров'яного згустку (менше 60-75 %). У той же час не виявляються зміни в лабораторних тестах, що характеризують коагуляційну ланку гемостазу.

Оцінка стану кісткового мозку - досить важливий компонент у виключенні вторинності тромбоцитопенії та виборі тактики лікування. Так, при первинній тромбоцитопенії реєструється гіперплазія мегакаріоцитарного ростка (більше 54-114 в 1 мкл) на фоні збереження інших відростків кровотворення. Однак при тривалому процесі, особливо при аутоімунній формі захворювання, може розвинути виснаження мегакаріоцитарного ростка. При гемобластозах та апластичних анеміях також буде реєструватися гіпоплазія кісткового мозку (аж до аплазії), але при лейкоемії всі ростки кровотворення витісняються пухлинною масою, при апластичних анеміях - жировою тканиною.

Виявлення антитромбоцитарних антитіл підтверджує імунний характер тромбоцитопенії (у 90 % хворі антитіла виявляються на мембрані тромбоцитів, у 60 % - у плазмі крові). Визначення етіологічного фактора (у випадках гетероімунних форм тромбоцитопенії) базується на виявленні діагностично значимого підвищення титру антитіл до того чи іншого збудника (досить часто - до цитомегаловірусу, вірусу Епштейна - Барра, парвовірусу B19, вірусів краснухи, кору, вітряної віспи та ін.).

Залежно від результатів лабораторного обстеження можна зробити висновок про механізм розвитку тромбоцитопенії, після чого призначається лікування.

#### Орієнтовна диференціальна діагностика тромбоцитопеній

Критерій	Пригнічення утворення тромбоцитів	Надмірна активація тромбоцитів	Надмірне руйнування тромбоцитів
Характер тромбоцитопенії	Вторинний	Вторинний	Первинний
Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку	Значно знижена		Значно підвищена
Коагуляційний гемостаз	Норма	Можуть бути зміни	Норма
Антитіла до тромбоцитів	Немає	Немає	Наявні у високому титрі

У плані диференціальної діагностики ІТП необхідно диференціювати з гіпо- й апластичними анеміями, гострим лейкозом, ІТП як синдромом системних захворювань сполучної тканини, тромбоцитопатіями.

При гіпо- і апластичних станах гемограма виявляє картину панцитопенії. Кістковий мозок бідний клітинними елементами. Основним критерієм для діагнозу гострого лейкозу є бластна метаплазія в кістковому мозку. ІТП може бути синдромом СЗСТ (СЧВ, ЮРА). У цьому випадку необхідно спиратися на результати імунологічного дослідження. Високий титр антинуклеарного фактора, наявність LE- клітин свідчать про СЧВ. Основною відмінністю ІТП від тромбоцитопатії є знижена кількість тромбоцитів.

Лікувальні заходи при тромбоцитопеніях спрямовані на купірування геморагічного синдрому, корекцію імунопатологічного процесу, поліпшення функціонального стану тромбоцитів, санацію вогнищ інфекції (хороший ефект дає ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* в інфікованих пацієнтів). Обов'язковим є встановлення та усунення причини їх виникнення, зокрема, лікування таких можливих причин вторинних тромбоцитопеній, як системні захворювання сполучної тканини, гепатити В і С, цитомегаловірусна інфекція, хронічний лімфолейкоз та ін. У всіх випадках тромбоцитопенії протипоказаний прийом антиагрегантів.

У період геморагічного кризу показаний постільний режим до відновлення мінімального фізіологічного вмісту тромбоцитів ( $100 \times 10^9/\text{л}$ ) із поступовим його розширенням у міру згасання геморагічних явищ. Хворим призначається гіпоалергенна дієта з виключенням цитрусових, меду,

шоколаду, кави, прянощів, продуктів, що містять харчові барвники та консерванти. При “сухій” формі ІТП обмежуються “базисною” терапією. При виключенні ДВЗ-синдрому призначається  $\epsilon$ -амінокапронова кислота (0,05-0,1 г/кг 4 рази на добу) всередину або внутрішньовенно. Показані препарати, що поліпшують адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів: етамзилат, або дицинон, - 5 мг/кг на добу всередину або внутрішньовенно крапельно; андроксон - 1 мг/кг на добу внутрішньом'язово; пантотенат кальцію, хлорофілін натрію, препарати магнію, вітаміни групи В, А, Е, С, гепатопротектори, фітотерапія (деревій, грицики, кропива дводомна, звіробій, суниця лісова - рослини і ягоди).

При “вологій” формі, коли тромбоцитопенія супроводжується кровотечами, крім  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти або параамінобензойної кислоти (ПАМБА) призначають імуноглобулін (пентаглобін, октагам, сандоглобулін) 0,4 г/кг на добу протягом 5 днів внутрішньовенно (лікувальний ефект відзначається у 2/3 або 3/4 хворих, але лише у 25-30 % хворих досягається стійка клініко-гематологічна ремісія). На другому місці за ефективністю застосування знаходиться антирезусний імуноглобулін (анти-D-Ig), що вводиться Rh+ хворим внутрішньовенно в дозі 25-75 мкг/кг протягом 2-5-14 днів. Позитивний ефект імуноглобулінів обумовлений блокадою Fc-рецепторів макрофагів, що зменшує опсонізацію тромбоцитів і запобігає їх руйнуванню у кровоносному руслі. Застосування імуноглобулінів дозволяє одержати швидший (через 24-48 годин), але не такий стійкий ефект, як при застосуванні глюкокортикоїдів. Тому досить часто вдаються до комбінованого використання цих препаратів.

При відсутності ефекту терапії виникає необхідність вирішення питання щодо застосування тромбоцитарного концентрату. До його використання необхідно підходити виважено, з урахуванням характеру тромбоцитопенії. При неімунних тромбоцитопеніях переливання тромбоконцентрату показане у випадках небезпечних для життя кровотеч, зниження числа тромбоцитів менше  $10 \times 10^9/\text{л}$  (навіть при відсутності геморагічного синдрому), збільшення тривалості кровотечі в 2 рази і більше порівняно з нормою. При імунних тромбоцитопеніях переливання тромбоконцентрату протипоказане, тому що його використання може погіршити стан за рахунок надмірного утворення антитіл. Переливають тромбомасу лише при масивних кровотечах, що являють загрозу для життя хворого. Стандартною терапевтичною дозою тромбоцитів для переливання вважається доза, що містить  $4-5 \times 10^{11}$  донорських тромбоцитів. Однак оптимальною є доза, отримана при проведенні індивідуального математичного розрахунку в перерахуванні на один із параметрів (масу тіла, об'єм циркулюючої крові, площу тіла).

Клінічним критерієм ефективності трансфузій тромбоконцентрату є купірування геморагічного синдрому: зупинка кровотечі, відсутність свіжих геморагій на шкірі та видимих слизових оболонках; лабораторними ознаками - збільшення кількості тромбоцитів у хворого через 1 годину після трансфузії не менше ніж на  $50-60 \times 10^9/\text{л}$ , підвищений їх рівень у периферичній крові через добу, зменшення тривалості кровотечі через 1 годину та утримання результату через 24 години. Оптимальним вважається нормалізація тривалості кровотечі і підвищення числа тромбоцитів у периферичній крові більше  $40 \times 10^9/\text{л}$ .

Необхідно враховувати, що у 40-80 % хворих, які неодноразово одержували трансфузії тромбоцитів, розвивається імунізація, що різко знижує ефективність наступних переливань. Варто пам'ятати також про можливості розвитку ускладнень при переливанні тромбоконцентрату, виникнення яких залежить від правильності підбору пари “донор - реципієнт”, способу і методу одержання тромбоцитів, умов та строків зберігання тромбомаси, наявності у трансфузійному середовищі інших формених елементів крові.

Крім купірування геморагічного синдрому, при симптоматичних тромбоцитопеніях необхідно проводити терапію основного захворювання, оскільки прогноз визначається саме його перебігом. Адекватний вибір методів лікування захворювання, яке призвело до розвитку симптоматичної тромбоцитопенії, може забезпечити успішний результат.

У хворих з ІТП при значному зниженні вмісту тромбоцитів (менше  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), вираженому шкірному геморагічному синдромі, кровотечах або крововиливах у внутрішні органи застосовуються глюкокортикоїди. Преднізолон призначають у дозі 2 г/кг на добу на 1-2-3 тижні з наступним зниженням дози та відміною. Триваліше застосування глюкокортикоїдів неефективне і може викликати ускладнення. Можна використовувати і метод пульс-терапії метилпреднізолоном. Хворим, рефрактерним до стероїдів, показаний синтетичний препарат андрогендоказол (20 мг/кг на добу). Застосовуються також препарати інтерферону (реаферон,

інтрон А, реаферон А, індуктори синтезу інтерферону). При носових, ясенних кровотечах для зрошення та аплікацій призначають місцеводіючі гемостатичні препарати (гемостатична губка, фібринова желатинова плівка, тромбін, андроксон та ін.). При ІТП незалежно від форми захворювання протипоказані засоби, що порушують агрегацію тромбоцитів (аспірин, бутадіон, індометацин, анальгін, барбітурати, кофеїн, карбеніцилін, нітрофуранові препарати).

Показання до спленектомії у хворих з ІТП: "волога" пурпура, що триває більше 6 міс. та вимагає повторних курсів глюкокортикоїдів; гостра кровоточивість, що не купірується, на фоні комплексної терапії, підозра на крововилив у мозок. Спленектомія може мати ускладнення (пневмококи, менінгококи, *Haemophilus influenzae* дають катастрофічний блискавичний септичний перебіг, тому показане щеплення перед операцією відповідним антигеном, біцилінопрофілактика біциліном-5). При неефективності спленектомії показані цитостатики (циклофосфан 150 мг/добу, азатиоприн 1-4 мг/кг/добу, циклоспорин 2,5-5 мг/кг/добу, вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно 1 раз на тиждень або ритуксимаб). У лікуванні важких випадків рекомендується також проведення плазмаферезу, трансплантації аутологічних стовбурових клітин.

Прогноз. При сучасних методах лікування сприятливий для життя. 75-80 % дітей з аутоімунною тромбоцитопенією повністю видужують через 6 міс., 90 % - через рік після встановлення діагнозу. При крововиливах у мозок, сітківку прогноз серйозний.

**Тромбоцитопатії** - друга група геморагічних станів, обумовлених неповноцінністю тромбоцитарного компонента гемостазу. Вона поєднує захворювання, що проявляються якісною неповноцінністю тромбоцитів при збереженні їх кількості. Про існування тромбоцитопатії стало відомо після публікації у 1918 р. спостережень швейцарського лікаря Е. Гланцмана, що описав хворого, геморагічні прояви у якого відповідали тромбоцитопенічній пурпурі, хоча кількість тромбоцитів була в межах норми. При ряді тромбоцитопатій можлива непостійна вторинна тромбоцитопенія (зазвичай помірна), обумовлена вкороченням тривалості життя дефектних тромбоцитів.

Тромбоцитопатії - захворювання, в основі яких лежить уроджена (найчастіше спадкова) або набута (симптоматична) якісна неповноцінність тромбоцитів, що супроводжується порушенням їх функціональних властивостей (адгезія, агрегація, реакція звільнення). До спадкових тромбоцитопатій відносять: 1) кількісні та/або якісні аномалії мембранних глікопротеїнів: тромбастенія Гланцмана (якісний і кількісний варіант); синдром Бернара - Сульє (якісний і кількісний варіант); хвороба Віллебранда, тип III; 2) аномалії тромбоцитарних гранул; 3) аномалії прокоагулянтної активності тромбоцитів; 4) кількісні та/або якісні аномалії плазмових білків: хвороба Віллебранда, тип I і тип II. Набуті тромбоцитопатії розвиваються при деяких захворюваннях і синдромах (пухлини, гемобластози, ДВЗ-синдром, вади серця, уремія, лейкози, анемії, дефіцит вітамінів В<sub>12</sub>, С), імунопатологічних захворюваннях (системні захворювання сполучної тканини, гломерулонефрит), променевій хворобі, медикаментозній хворобі (саліцилати, ксантини, карбеніцилін).

*Тромбастенія* (хвороба Гланцмана) - спадкове захворювання, передане за аутосомно-домінантним або неповним рецесивним типом, що уражує осіб тієї й іншої статі. Характерний первинний дефект колаген- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів при збереженні реакції звільнення з тромбоцитів пластинкових компонентів: серотоніну, АДФ, факторів III і IV та ін. - при впливі колагену.

*Дизагрегаційні тромбоцитопатії* - порушення однієї чи кількох агрегаційних функцій пластинок. До групи включають форми з порушенням реакції звільнення тромбоцитарних факторів і без нього, а також із порушенням накопичення в цих клітинах АТФ, АДФ та серотоніну. Може бути спадково зумовленим або набути. Властивістю провокувати приховану дисфункцію пластинок або викликати її володіє ряд лікарських препаратів: ацетилсаліцилова кислота, НПЗП, клопідогрель та ін.

Для тромбоцитопатій, як і для тромбоцитопеній, характерні петехії та екхімози, подовження часу кровотечі та порушення агрегації тромбоцитів. На відміну від тромбоцитопеній, число тромбоцитів відповідає нормі. Діагноз ґрунтується на оцінці анамнезу, клінічних симптомів захворювання та лабораторних даних. Диференціальний діагноз проводять з іншими видами геморагічних діатезів.

Лікувальні заходи включають дієту, лікування основного захворювання, гемостатичну терапію, обмеження фізичних навантажень. Харчування повинне бути повноцінним, багатим на

вітаміни. З раціону виключаються консервовані продукти та інші страви, що містять оцет, прянощі. Протипоказані заняття спортом та фізкультурою в основній групі, профілактичні щеплення (крім пероральних вакцин), гіперінсоляція. Важливо уникати застосування препаратів, що пригнічують адгезивно-агрегаційну активність тромбоцитів. Гемостатична терапія проводиться за такими ж принципами, як і при ІТП.

Прогноз при спадкових тромбоцитопатіях у випадках відсутності внутрішньочерепних геморагій для життя сприятливий за умови, що проводиться адекватна терапія і вчасно ліквідується виражена крововтрата. Слід зазначити, що масивні внутрішньочерепні геморагії характерні лише для дуже важких форм тромбастенії, хвороби Віллебранда і синдрому Бернара - Сульє.

## **2. Геморагічні діатези, обумовлені патологією судин (вазопатії).**

Геморагічні стани, обумовлені патологією судинної стінки, являють собою достатньо гетерогенну групу, що характеризується дуже широким спектром клінічних проявів. Найчастішими проявами даних захворювань є шкірні петехії та геморагічні висипання, легко викликувана або спонтанна кровоточивість зі слизових оболонок різної локалізації. Про судинні ураження як причину геморагічного синдрому можна говорити лише при відсутності патології з боку тромбоцитів і процесу фібриноутворення.

Причини геморагічних діатезів судинного генезу: механічна пурпура, геморагічні васкуліти, структурна неповноцінність судин, вроджені захворювання сполучної тканини, набуті ушкодження сполучної тканини, пурпура, асоційована з пара протеїнами, із захворюваннями шкіри, з інфекцією, психогенна пурпура та інші захворювання судин.

Механічна пурпура - це різновид геморагічного діатезу, що виникає внаслідок надмірного тиску на шкіру (зазвичай під впливом тупої травми), що призводить до порушення цілісності судини та виходу еритроцитів із судини в позасудинний простір. Вираженість геморагічних явищ на шкірі залежить від сили і тривалості впливу, а також від чутливості навколишніх тканин. Механічна пурпура характеризується появою на шкірі точкової або крупнішої геморагічної висипки (іноді у вигляді дрібних "синців"). Пурпура не піднімається над шкірою і не пальпується. Механічна пурпура може розвинути раптово під час сильного натужування, блювоти, кашлю, при підніманні великої ваги. Шкірні крововиливи у цих випадках можуть локалізуватися в ділянці обличчя, периорбітально. Досить часто механічна пурпура виникає під час фізичних вправ. У молодих людей, що займаються баскетболом, можлива поява геморагічної висипки в ділянці п'ят внаслідок сильного тиску під час гри. Крововиливи у шкірі гомілок можуть виникати при наявності венозного застою, а також при великих фізичних навантаженнях на нижні кінцівки. До механічної пурпури можна віднести також геморагічну висипку в ділянці плеча після вимірювання артеріального тиску (механічний вплив на шкіру плеча виявляє манжетка, заповнена повітрям). Показники гемостазу, вміст тромбоцитів у крові та їх функції при механічній пурпурі не змінені.

Структурна неповноцінність судинної стінки. До цієї групи геморагічних діатезів судинного генезу відноситься ряд спадкових захворювань.

Уроджена геморагічна телеангіектазія (хвороба Рандю-Ослера) - аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується множинними телеангіектазіями шкіри та слизових оболонок, а також геморагічним синдромом різної локалізації. Захворювання зустрічається із частотою 1 випадок на 50 000 населення. Нині встановлено генетичний дефект при цьому захворюванні - ген хвороби Рандю-Ослера в ділянці 9-ї хромосоми 9q33-34 (локус OWR1) або 12-ї хромосоми 12q (локус OWR2). Механізм реалізації генетичних дефектів при хворобі Рандю-Ослера остаточно не з'ясований. Домінує уявлення про вроджену недостатність мезенхіми, що зумовлює виникнення телеангіектазій. Судинна стінка позбавлена м'язових та еластичних волокон, складається майже з одного ендотелію і оточена пухкою сполучною тканиною. Вени та капіляри, що утворюють телеангіектазії, різко стоншені, посткапілярні вени розширені і анастомозують з артеріолами через капілярні сегменти (артеріально-венулярні анастомози - характерна ознака захворювання). Кровотечі при хворобі Рандю - Ослера зумовлені надзвичайною крихкістю дрібних кровоносних судин. Разом з тим у деяких хворих відзначаються також порушення функції тромбоцитів, активація фібринолізу. Однак ці зміни спостерігаються рідко і не вважаються характерними для хвороби Рандю-Ослера.

Симптоматика захворювання у вигляді кровотеч різної локалізації може проявлятися вже в ранньому дитинстві, навіть у періоді новонародженості і, природно, зберігається протягом

всього життя. Однак шкірні прояви хвороби зазвичай стають чітко видимі значно пізніше, зазвичай у віці 20-30 років. Патогномонічною ознакою хвороби Рандю-Ослера є телеангіектазії. Вони являють собою невеликі, що виступають над поверхнею шкіри, яскраво-червоні, пурпурні цятки або судинні "павучки", або яскраво-червоні вузлики діаметром від 1 до 7 мм. При натисканні телеангіектазії, вузлики бліднуть і цим відрізняються від інших геморагічних проявів. Аналогічні телеангіектазії з'являються на слизовій оболонці порожнини рота, носа, шлунково-кишкового тракту. Вони можуть розташовуватися також на шкірі обличчя, губах, у ділянці нігтьового ложа, на руках. За частотою локалізації телеангіектазії у слизових оболонках розподіляються в такий спосіб: ніс, губи, піднебіння, горло, ясна, щоки, дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, сечостатева система. При мікротравмах, інфекційних захворюваннях (вірусних, бактеріальних), особливо при розвитку риніту, при інтенсивних фізичних навантаженнях і навіть при гострій психоемоційній стресовій ситуації телеангіектазії можуть кровоточити; вираженість кровотечі різна. Досить часто розвиваються спонтанні кровотечі з телеангіектазій.

Кровотечі - найхарактерніша ознака захворювання. У 90 % хворих спостерігаються носові кровотечі, вони часто повторюються. У 50 % хворих спостерігаються артеріо-венозні співустья в легенях, причому частіше в осіб, що мають мутації в ділянці хромосоми 9q. Артеріо-венозні анастомози частіше локалізуються в нижніх частинах легенів і звичайно бувають множинними. У таких хворих відзначаються задишка, загальна слабкість, зниження працездатності і толерантності до фізичного навантаження, ціаноз (за рахунок змішування в легенях артеріальної та венозної крові), кровохаркання (нерідко виражена легенева кровотеча), гіпоксемічний еритроцитоз. Надалі може розвиватися легенева та легенево-серцева недостатність. Приблизно у 20 % хворих бувають кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, але з'являються вони зазвичай у віці 30-40 років. Близько 40 % усіх шлунково-кишкових кровотеч походять із верхніх відділів, близько 10 % - з товстого кишечника, а в 1/2 хворих не вдається точно встановити, з якого відділу шлунково-кишкового тракту розвивається кровотеча. Спонтанного зменшення частоти шлунково-кишкових кровотеч не буває, навпаки, поступово частота й інтенсивність кровотеч збільшуються.

Додаткові дані. При частих, рецидивуючих кровотечах розвивається хронічна постгеморагічна гіпохромна анемія. Інших змін загального аналізу крові звичайно не відзначається. При розвитку телеангіектазій у сечовивідних шляхах і кровотеч виявляється макро- або мікрогематурія. У більшості хворих лабораторні показники, що відображають стан системи гемостазу, нормальні. Лише в окремих випадках спостерігаються незначні зміни коагулограми. Ультразвукове дослідження печінки та селезінки виявляє їх збільшення, як правило, тільки при формуванні цирозу печінки. За допомогою доплерівської ультрасонографії іноді вдається виявити артеріо-венозні аневризми в судинній системі печінки. Рентгенографія легенів виявляє в рідких випадках невеликі вогнищеві тіні при формуванні артеріо-венозних шунтів у легенях. У ряді випадків може виявитися інформативною комп'ютерна томографія легенів. При формуванні артеріо-венозних шунтів у легенях можна виявити зниження насичення крові киснем. Фіброезофагогастродуоденоскопія виявляє телеангіектазії на слизовій оболонці стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки.

Лікування. У періоди кровотеч використовують засоби місцевої та загальної гемостатичної терапії - зрошення тромбіном з 5 % розчином амінокапронової кислоти, тампонада носа масляними тампонами, припікання та ін. Більш ефективна кріотерапія. У деяких випадках доводиться вдаватися до хірургічного лікування (висічення ангіом, пластика перегородки носа, перев'язка артерій). Використовують баротерапію, припікання за допомогою лазера. Всі ці заходи часто дають лише тимчасовий ефект. Введення вікасолу не показані. При супутньому дефіциті фактора Віллебранда показані трансфузії нативної плазми, введення кріопреципітату. При анемізації - гемотрансфузії, введення препаратів заліза.

Прогноз у більшості випадків відносно сприятливий, але зустрічаються форми з неконтрольованими кровотечами.

Профілактика. Уникати травматизації слизових оболонок у місцях розташування ангіом, змазування слизової оболонки носа ланоліном (із тромбіном) або нейтральними жирами.

**Інші спадкові вазопатії, обумовлені структурною неповноцінністю судинної стінки.**

**Синдром Луї-Барра** - спадкове захворювання, що передається аутосомно-рецесивним шляхом та характеризується наявністю телеангіектазій, мозочковими розладами та



імунодефіцитними станами

**Цереброспінальний ангіоматоз (хвороба Гіппеля - Ліндау)** - спадкове захворювання, що передається за аутосомно-домінантним типом і характеризується появою ангіом на шкірі, сітківці та у центральній нервовій системі.

**Енцефалотригемінальний ангіоматоз Стерджа-Вебера-Краббе** - спадкове захворювання, в основі якого лежить нейроектодермальна дисплазія; успадковується за аутосомно-домінантним типом. Захворювання характеризується тріадою ознак: ангіомами обличчя, вродженою глаукомою та неврологічною симптоматикою.

**Кортико-менінгеальний дифузний ангіоматоз (хвороба Ван-Богарта-Діврі).** Захворювання зчеплене з Х-хромосомою, успадковується за рецесивним типом. Із перших днів життя дитини з'являються зірчасті телеангіектазії на шкірі, розкидані по всьому тілу. Розсіяний ангіоматоз спостерігається в різних відділах нервової системи, що проявляється нападами судом, епілептиформними припадками, психічними порушеннями, моторно-статистичними розладами.

**Синдром Казабаха-Мерріта** - це солітарна гемангіома, що поєднується з тромбоцитопенією і порушеннями коагуляції. Розрізняють 3 типи гемангіом: капілярний, кавернозний, капілярно-кавернозний. Гемангіоми зазвичай виявляються відразу після народження дитини або через кілька місяців і характеризуються досить швидким ростом. Пухлина може розташовуватися на шкірі різних ділянок тіла, на слизових оболонках, іноді у внутрішніх органах, періодично збільшується, стає щільною, болючою, після чого виникає кровотеча. У деяких пацієнтів у ділянці гемангіоми можуть спостерігатися ерозії і навіть формуватися ділянки некрозу. Кровотечі з гемангіоми можуть бути дуже вираженими.

**Геморагічний васкуліт (синоніми: геморагічний імунний мікротромбоваскуліт, хвороба (пурпура) Шенляйна-Геноха, анафілактоїдна пурпура)** - одне з найпоширеніших і добре відомих геморагічних захворювань, що належать до групи імунокомплексних вазопатій інфекційно-алергійної природи. В основі геморагічного васкуліту (ГВ) лежить ушкодження мікросудин циркулюючими імунними комплексами (ЦІК), з наступним асептичним запаленням, дезорганізацією стінок мікросудин і множинним мікротромбоутворенням у судинах шкіри, суглобах і внутрішніх органах.

**Класифікація геморагічного васкуліту**

Форми	Синдроми	Ступінь важкості	Перебіг	Періоди
Невісцеральна	Шкірний Суглобовий	Легка Середня Важка	Блискавичний ( <i>purpura fulminans</i> ) Гострий Підгострий Хронічний - рідко рецидивуючий; - часто рецидивуючий; - безупинно рецидивуючий.	Загострення
Вісцеральна	Абдомінальний Мозковий Легеневий Серцевий Нирковий та ін.			Клінічна ремісія
Змішана	Поєднання синдромів вісцеральної та невісцерапної форм			Клініко- гематологічна ремісія

Можливими етіологічними чинниками ГВ можуть бути різні антигенні структури - інфекційні агенти, алергени і т.п. Поєднання таких чинників, як атопія та інфекція, створює високий ризик виникнення ГВ. Розв'язуючими (провокуючими) чинниками можуть бути: гостре інфекційне захворювання (частіше стрептококової або вірусної етіології) або загострення хронічних осередків інфекції, профілактичні щеплення, введення імуноглобулінів, прийом ліків, харчових продуктів, укуси комах, переохолодження, фізичні та емоційні перевантаження і т.д. Визначити провокуючий чинник вдається далеко не у всіх випадках.

Захворювання зустрічається в осіб будь-якого віку, але найчастіше у дітей віком від 6 місяців до 16 років, і реєструється з частотою 13,5-20,0 випадків на 100 000 дитячого населення на рік; пік захворюваності припадає на вікові групи 4-7 та 12-14 років. Серед хворих ГВ хлопчиків у 2 рази більше, ніж дівчаток. Однак ця закономірність зберігається до 16-річного віку, потім поширеність ГВ серед осіб різної статі стає однаковою.

Різноманітність клінічних проявів (шкірні висипання, суглобний синдром, болі в животі і т.д.) у дебюті захворювання призводить до того, що спочатку хворий нерідко звертається до

фахівців різного профілю (дерматолог, хірург, нефролог, дільничний педіатр, невролог і т.д.). На жаль, діагностика ГВ не завжди буває своєчасною. А відстрочка адекватної терапії сприяє виникненню ускладнень, погіршуючи прогноз. Але, навіть потрапивши у профільний стаціонар (гематологічний, ревматологічний), хвора дитина далеко не завжди отримує адекватне лікування через відсутність єдиних установок стосовно ведення ГВ, що у свою чергу пов'язано з поліетіологічністю захворювання і складністю патогенетичних механізмів.

Клінічна картина ГВ характеризується такими синдромами в різному поєднанні: шкірний, суглобовий, абдомінальний, нирковий, церебральний, легеневий, кардіальний. Усі ці синдроми можуть зустрічатися ізольовано або комбінуватися один з одним, бути різного ступеня вираженості, розвиватися одночасно або впливати один з одного. У діагнозі варто давати повну розшифровку синдромів, не обмежуючись вказанням форми захворювання.

Шкірний синдром (*purpura simplex*) зустрічається практично у 100% випадків. Він характеризується папульозно-геморагічною висипкою на шкірі. Розмір елементів 2-5 мм, із тенденцією до злиття. Висипка не зникає при натисканні, завжди симетрична, локалізується на шкірі розгинальних поверхонь великих суглобів верхніх і нижніх кінцівок, ділянці сідниць, і ви- нятково рідко - обличчя, шиї, ділянці грудей та живота. Висипання часто з'являються в місцях тиску та фізіологічних складок, нерідко їм передують слабке свербіння, печіння. Елементи висипки можуть зливатися в міхури, наповнені кров'ю (бульозна форма). Висипка іноді залишає після себе пігментацію, що зберігається довгостроково. Досить характерний ортостатизм: поновлення висипань у вертикальному положенні, після стояння та ходьби.

Суглобовий синдром виникає найчастіше разом зі шкірним або передуючи йому. Характеризується ураженням великих суглобів (гомілковостопні, колінні, рідше ліктьові). Суглоби набряклі, болючі, обсяг рухів у них обмежений. Цей прояв є наслідком алергійного синовііту. Характерна летючість артралгій. Суглобовий синдром, як правило, існує 2-5 днів і проходить самостійно, не залишаючи деформації суглобів. На відміну від дитячого ГВ, у дорослих ураження суглобів у вигляді ізольованого синдрому при ГВ може існувати роками.

Абдомінальний синдром обумовлений геморагічними висипаннями та мікрокрововиливами у слизову кишечника та субсерозно, у брижі, очеревину, мікротромбозом брижових судин. Проявляється переймоподібними або постійними болями в животі, блюванням (кривавим або "кавовою гущею"), тенезмами, діареєю (можливо із кров'ю) або запором. При- близно в 1/3 випадків, особливо у дітей, абдомінальний синдром передуює шкірним висипанням. Початок ГВ з абдомінального синдрому особливо важкий для діагностики, тому що абдомінальний синдром симулює інвагінацію кишечника, гостру кишкову непрохідність, гострий апендицит, перекрут кісти яєчника, прорив виразки кишечника та ін. Можливі хірургічні ускладнення абдомінального синдрому ГВ - перитоніт, некроз ділянки кишечника, перфорація стінки кишки, геморагічний панкреатит. Труднощі диференціальної діагностики в подібних ситуаціях призводять до того, що частина хворих піддається необґрунтованим хірургічним втручанням. Але ця помилка менш трагічна, ніж відмова від своєчасної операції. Абдомінальний синдром звичайно триває 2—3 дні, потім купірується на фоні адекватної терапії. При хибній терапевтичній тактиці він може приймати затяжний перебіг до 2-х тижнів і більше.

Нирковий синдром зустрічається в 22-65 % випадків і починається, як правило, через 1-3 тижні від дебюту хвороби. Важкість ураження нирок не корелює з інтенсивністю інших синдромів при ГВ. Нирковий синдром клінічно перебігає за типом гострого або хронічного гломерулонефриту з мікро- або (рідше) макрогематурією, протеїнурією, циліндрурією, помірною лейкоцитурією, артеріальна гіпертензія рідкісна. Обумовлений нирковий синдром відкладенням імунних комплексів у клубочках нирок, що активує систему гемостазу та призводить до мікротромбоутворення (локального синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання). Інтенсивність останнього визначає важкість ураження нирок, прогноз і результат захворювання.

Церебральний синдром відзначається в 1-2 % випадків ГВ у дітей, обумовлений набряком мозку або дрібних крововиливів у речовину мозку та характеризується головним болем, загальмованістю, дратівливістю, плаксивістю, парестезіями, невралгіями, міалгіями. Можливі асиметрія сухожильних рефлексів, симптоми ураження черепних нервів, а також судорожні епілептиформні припадки, втрата свідомості, тимчасова втрата зору, парези.

Кардіальний синдром є рідкісним проявом ГВ у дітей, характеризується болями за грудниною, почуттям нестачі повітря, приглушеністю серцевих тонів, тахі- або брадикардією, функціональним систолічним шумом на верхівці і в V точці, іноді міокардитом.

Легеневий синдром зустрічається вкрай рідко (0,5-1 % випадків) при ГВ, клінічно проявляється як стенозуючий ларинготрахеїт. У дітей віком старше 10 років можуть виникати "судинні" пневмонії із кривавим мокротинням.

Лихоманка не є обов'язковим симптомом для ГВ і, як правило, вказує на інфекційний анамнез у генезі ГВ. Однак лихоманка може зустрічатися на початку захворювання або в період загострення на фоні генералізованого шкірного синдрому, особливо в поєднанні з абдомінальним або нирковим синдромами.

#### **Ступінь важкості процесу встановлюють за такими ознаками:**

- ♦ Легкий (мінімальний): загальний стан мало порушений, температура тіла нормальна або субфебрильна, наявні нечисленні геморагічні висипання на шкірі кінцівок, можуть бути минущі болі в суглобах, іноді у м'язах; абдомінальний і нирковий синдроми відсутні;

- ♦ Середній ступінь важкості: загальний стан середньої важкості, температура тіла підвищена до 38 °С, скарги на загальну слабкість, головний біль; виражений шкірний та/або суглобовий синдроми з усіма ознаками запалення; абдомінальний синдром присутній і носить помірно виражений характер (нудота, блювота, болі в животі, частішання випорожнення, можливо із прожилками крові); нирковий синдром присутній у вигляді ізольованого сечового синдрому;

- ♦ Важкий ступінь: стан тяжкий, скарги на головний біль, слабкість, нудоту, може бути багаторазове блювання з кров'ю, часті випорожнення; виражений суглобовий, абдомінальний і нирковий синдроми; шкірний - носить зливний, некротичний характер; можливі серцево-судинні розлади, ураження центральної і периферичної нервової системи.

Гострий перебіг ГВ обмежується часовим проміжком до 2 місяців, підгострий - від 2 до 6 місяців, хронічний - понад 6 місяців. При хронічному рідкорецидивуючому перебігу частота загострень 1 раз на рік, при часторецидивуючому - 3 рази на рік, при безперервно рецидивуючому - щомісяця. Періодом загострення вважається наявність клінічних проявів та/або лабораторних змін, характерних для ГВ. Клінічна ремісія характеризується відсутністю синдромів ГВ; клініко-гематологічна ремісія - відсутністю клінічних проявів та/або лабораторних змін.

**Лабораторна та інструментальна діагностика.** Загальний аналіз крові не має будь-яких специфічних змін для ГВ, однак може побічно вказати на можливий етіологічний фактор: збільшення ШОЕ, помірний лейкоцитоз із нейтрофіліозом при бактеріальному інфекційно-запальному процесі, інфекційний лімфоцитоз або лейкопенія з відносним лімфоцитозом при вірусних інфекціях, еозинофілія як наслідок гіпер-IgE-емії при атопії і т.п.

Біохімічний аналіз крові може характеризуватися наявністю диспротеїнемії зі збільшенням  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -фракцій глобулінів, гіпопротеїнемією, холестеринемією, підвищенням рівня сечовини та креатиніну при несприятливому розвитку ниркового синдрому, підвищенням CRP, збільшенням титру АСЛО та іншими неспецифічними маркерами. Кліренс по ендogenous креатиніну контролюється при наявності ниркового синдрому 1 раз на 2 тижні.

Коагулограма є обов'язковим діагностичним компонентом ГВ, від показників якого залежить терапевтична тактика. Хоча зміна коагулологічних тестів не є неодмінною умовою для постановки діагнозу ГВ і ці параметри можуть бути в межах норми. Порушення показників системи гемостазу характеризується активацією прокоагуляційної ланки: укорочення АЧТЧ, підвищення вмісту розчинних комплексів фібрину-мономеру (РКФМ), збільшення продуктів деградації фібрину (ПДФ) та D-димерів, посилення гемостатичних властивостей згустку, можливе підвищення кількості фібриногену і активності фактора Віллебранда. Особливу увагу слід звернути на концентрацію природного антикоагулянту антитромбіну III, оскільки цей показник буде впливати на ефективність гепаринотерапії. Зниження вмісту антитромбіну III вказує на виснаження даного антикоагулянту внаслідок активації системи гемостазу.

Дослідження судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу не є обов'язковим діагностичним комплексом при ГВ. Згідно з патогенетичним механізмом завідомо ясно, що має місце збільшення кількості адгезованих тромбоцитів (індекс адгезованих пластинок) і ступеня агрегації тромбоцитів під впливом різних індукерів (АДФ, адреналін, норадреналін, колаген та ін.).

Загальний аналіз сечі є обов'язковим діагностичним компонентом при ГВ і може як відображати прояви ниркового синдрому (гематурія, протеїнурія, циліндрурія), так і вказувати на інфекційний генез ГВ (бактеріурія, лейкоцитурія та ін.).

Аналіз калу на приховану кров служить методом діагностики такого ускладнення, як кровотечі зі шлунково-кишкового тракту.

Серологічні та мікробіологічні дослідження біосубстратів (кров, сеча, слина) не є визначальними для постановки діагнозу ГВ, а слугують для виявлення етіологічного агента. Незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів інфекційно-запального процесу, визначають титр антитіл до вірусів (вірусні гепатити, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна - Барра, аденовірус та ін.), гельмінтів, мікоплазми, хламідій, токсоплазми тощо.

Інструментальні методи обстеження проводяться за показаннями в індивідуальному порядку і слугують, як правило, діагностичними компонентами ускладнень ГВ:

УЗД органів черевної порожнини і нирок дозволить виявити збільшення розмірів і зміну ехогенності печінки, селезінки, підшлункової залози, а нерідко і появу рідини у черевній порожнині, яка може супроводжувати абдомінальний синдром. У ряді випадків, при непостійних болях у животі, зміни внутрішніх органів, виявлені при УЗД, підтверджують абдомінальну локалізацію процесу і допомагають вчасно призначити адекватну терапію.

Біопсія шкіри показана для диференціальної діагностики ГВ у складних клінічних випадках. Результати біопсії шкіри при ГВ вказують на лейкоцитарну інфільтрацію стінки судини з периваскулярним скупченням макрофагів, некроз дрібних судин і скупчення тромбоцитів.

Черезшкірна пункційна біопсія нирок проводиться при залишковому ізольованому сечовому синдромі. Характерне первинне проліферативне ушкодження капілярів клубочків, при якому залучені в патологічний процес ендотеліальні та мезангіальні клітини. Імунофлуоресцентний аналіз вказує на збільшення IgA з IgG, C3 і фібрином у мезангіальних клітинах.

**Диференціальна діагностика** проводиться із тромбоцитопеніями і тромбоцитопатіями, іншими системними васкулітами і спадковими вазопатіями, аутоімунними захворюваннями (СЧВ, хвороба Стілла, синдром Лайєла, синдром Стівенса - Джонсона, синдром Бехчета, гранулематоз Вегенера та ін.), захворюваннями ШКТ, гемосидерозами шкіри, інфекціями (іерсиніоз, менінгококцемія, краснуха), мастоцитозом.

**Лікування.** Тактика ведення хворого залежить від форми, перебігу, ступеня важкості захворювання, вікових та індивідуальних особливостей, припустимого етіологічного фактора і складається зі стандартних, додаткових та альтернативних терапевтичних напрямків.

**Стандартний терапевтичний комплекс** призначають при будь-якій формі гострого ГВ. Це мінімальний комплекс режимно-медикаментозних заходів, що становить основу терапії ГВ. Він може бути використаний окремо при ГВ легкого ступеня або в поєднанні з додатковими чи альтернативними терапевтичними напрямками по необхідності.

**Медикаментозна терапія включає:**

- ♦ **Дезагреганти:** курантил (дипіридамо́л) *per os* 3-6 мг/кг/добу, тиклід (тиклопідин) *per os* 100 -250 мг/добу, ібустрин *per os* 200 мг/добу, трентал (пентоксифілін) *в/в* або *per os* 10-20 мг/ кг/добу, клопідогрель (плавікс) 75 мг 1 раз/добу (тільки дітям старше 12 років). Дезагреганти при ГВ призначаються на тривалий час - 1,5-3 місяці. В гострий період показане поєднання тренталу та курантилу на 14-21 днів, незважаючи на однаковий механізм дезагрегантної дії цих препаратів (інгібування фосфодіестерази та підвищення в результаті вмісту цАМФ).

- ♦ **Нестероїдні протизапальні препарати:** диклофенак натрію (вольтарен, олфен) 1-2 мг/кг/добу, ібупрофен 20 мг/кг/добу після їди у 2 прийоми протягом 14 днів *per os* або парентерально. При абдомінальному синдромі нестероїдні протизапальні препарати призначають лише парентерально.

**Додатковий терапевтичний комплекс** застосовують індивідуально залежно від ступеня важкості ГВ, виду синдромів і показників коагулограми.

- ♦ **Антикоагулянти:** гепарин призначають при абдомінальних, нирковому синдромі, важких формах шкірного синдрому та наявності гіперкоагуляції за даними коагулограми у вигляді 24-годинної внутрішньовенної інфузії (титрування) при легкому ступені 100-200 ОД/кг/добу, середньоважкому - 200- 500 ОД/кг/добу, важкому - 500-800 ОД/ кг/добу. Абдомінальний синдром з кишковою кровотечею та гематурія не є протипоказаннями до антитромботичної терапії. Перед призначенням гепарину слід провести контроль рівня антитромбіну III і при його зниженні до лікування додати внутрішньовенне введення концентрату антитромбіну III або трансфузії свіжозамороженої плазми 10-15 мл/кг/добу 2 рази на тиждень.

♦ *Інфузійна терапія* проводиться 5 % розчином глюкози, фізіологічним розчином 10-15 мл/кг/добу з метою поліпшення реологічних властивостей крові, корекції мікроциркуляції та при симптомах інтоксикації.

♦ *Антибактеріальні та противірусні препарати* призначаються або емпірично залежно від передбачуваного етіологічного фактора, або на підставі результатів мікробіологічного та/або серологічного дослідження.

♦ *Антигістамінні препарати* при наявності обтяженого алергоанамнезу або алергену в якості етіологічного агента у середньотерапевтичних вікових дозуваннях.

**Альтернативний терапевтичний комплекс** застосовують при неефективності стандартних і додаткових комплексів терапії, вибирають індивідуально залежно від виду переважного синдрому. Показаний при блискавичному ході ГВ, високій активності ГВ, його частому рецидивуванні, некротичному шкірному синдромі, при розвитку капіляротоксичного нефриту, ураженні ЦНС.

♦ *Глюкокортикоїдні препарати.* Призначається пульс-терапія солюмедролом 30 мг/кг/добу (не більше 2 грамів) у вигляді внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії протягом 3 днів або метилпреднізолон 15-20 мг/кг/добу 3-5 днів, потім призначають преднізолон *per os* 2 мг/кг/добу протягом 14-21 днів з поступовою відміною.

♦ *Цитостатичні препарати* - використовують вінкрестин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз на тиждень № 3-5, циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень в/в № 3-5, 6-меркаптопурин 20 мг/м<sup>2</sup>/добу *per os* 3-5 тижнів.

♦ *Плазмаферез* особливо ефективний при наявності високого вмісту ЦІК. Проводять заміну від 40 до 70 % плазми. Перші 3-4 сеанси проводять щодня, далі з перервою 1-3 дні кількість сеансів залежить від ефекту терапії. Заміщення плазми проводять фізіологічним розчином, глюкозо-сольовими розчинами, свіжозамороженою плазмою. Лікувальний плазмаферез успішно поєднується з глюкокортикостероїдною терапією.

Критеріями ефективності лікування служать наявність позитивної клінічної динаміки (купірування абдомінального синдрому, шкірних висипань, гематурії), нормалізація гемостатичних показників.

**Гіперсенситивний васкуліт (ГСВ)** - імунокомплексний васкуліт судин шкіри малого калібру (посткапілярних венул, рідше - капілярів, артеріол), з переважною локалізацією уражень у дистальних відділах.

**ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГІПЕРСЕНСИТИВНОГО ВАСКУЛІТУ (ACR, 1990):** вік хворого на початку захворювання старше 16 років; прийом ліків на початку захворювання; геморагічна висипка, яка палькується (геморагічна висипка, яка пальпується і не блідне при натисненні та не пов'язана з тромбоцитопенією); макулопапульозна висипка; запальні зміни в артеріолах і венулах при мікроскопії біопсійного матеріалу - виявлення гранулоцитів у периваскулярних і екстраваскулярних просторах.

При наявності трьох і більше із п'яти вище перерахованих критеріїв можна поставити діагноз ГСВ.

Інші симптоми: часто передують гостра вірусна інфекція з відповідними загальними симптомами (серед інших HSV, EBV, HJV, HCV); пурпура в дистальних відділах, а в тяжких випадках може бути уражений весь зовнішній покрив (слизові, як правило, не уражаються), зустрічаються артралгії/міалгії. Ураження нирок і ЦНС, як правило, відсутні.

Лікування гіперсенситивного васкуліта. Усунення причини алергічної реакції (відміна ліків та ін.), глюкокортикостероїди (при важкому і затяжному перебігу хвороби).

**Вузликовий поліартеріїт (ВП)** - некротизуюче запалення середніх і дрібних артерій без гломерулонефриту або васкуліта артеріол, капілярів і венул (J.C.Jennette et al., 1994).

**ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ВУЗЛИКОВОГО ПОЛІАРТЕРІЇТУ (ACR, 1990):** 1. Втрата 4 кг маси тіла і більше з початку захворювання, не зв'язане з дотриманням дієти або інших факторів. 2. Сітчасте ліведо. Сотовий малюнок шкіри тулуба і кінцівок. 3. Біль або підвищена чутливість, у яєчках, не зв'язана з інфекцією, травмою або іншими причинами. 4. Дифузна міалгія (за винятком м'язів плечового та тазового поясів), м'язова слабкість, підвищена чутливість м'язів гомілок. 5. Мононевропатії або поліневропатія. 6. Діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт.ст. Розвиток гіпертензії з діастолічним артеріальним тиском > 90 мм рт. ст. 7. Підвищення рівня сечовини: > 40 мг/дл або креатиніна: > 1,5 мг/дл у крові, не зв'язане з дегідратацією або обструкцією. 8. Вірус гепатиту В. Наявність у сироватці крові поверхневого антигену вірусу

гепатиту В або антитіл до нього. 9. Артеріографічні зміни. Виявлення на артеріограмі аневризм або оклюзій вісцеральних артерій, не зв'язаних з артеріосклерозом, фібромускулярною дисплазією або іншими незапальними причинами. 10. Виявлення при біопсії дрібних або середніх артерій поліморфноядерних лейкоцитів. При наявності трьох або більше з вище перерахованих критеріїв можна поставити діагноз ВП.

**Клініка.** Захворювання часто починається гостро, через 1-3 тиж після ГРВІ, ангіни, загострення хронічного тонзиліту, проведення вакцинації. Підвищується температура тіла, погіршується загальний стан, з'являються ознаки інтоксикації. Найтиповіший симптом захворювання - шкірний геморагічний висип. Як правило, він відзначається при всіх формах геморагічного васкуліту. Переважна локалізація - на шкірі кінцівок, на ділянці розгинальних поверхонь великих суглобів, внутрішній поверхні стегон і сідниць. Геморагічні висипи можуть мати різну величину - від петехій до великих екхімоз, елементи їх мають правильну заокруглену форму і не схильні до злиття. Характерне симетричне розташування висипу. Згодом геморагічні елементи бліднуть, залишаючи після себе коричневу пігментацію, що зникає потім без сліду. Суглобовий синдром супроводжується всіма ознаками запалення - почервонінням, підвищенням температури тіла, припухлістю, болем. Біль має летучий характер, уражуються здебільшого великі суглоби. Абдомінальний синдром виникає раптово, біль має нападopodobний характер, може повторюватись протягом кількох тижнів. Можливі диспепсичні явища - нудота, блювання, часті рідкі випорожнення з домішкою крові. Нирковий синдром (25-60%) приєднується через 2-4 тижня від початку захворювання. Хоч нирки уражаються в певній мірі і при найлегшому перебігу ГВ. Ураження нирок у вигляді: короточасної гематурії і альбумінурії; гострого гломерулонефриту; хронічного гломерулонефриту. В 1-2 % випадків ГВ має змішаний варіант перебігу з важким рецидивуючим перебігом. Рідко при цьому дуже швидко прогресує ниркова недостатність. Зміни з боку серцево-судинної системи мають функціональний характер (тахікардія, поширення границь серцевої тупості, функціональний систолічний шум).

**Лікування.** Строгий ліжковий режим, який зберігається ще 2-3 тижні з моменту останніх висипань. Дієта - виключити облігатні алергени, гострі, смажені страви, протерта (1-а за Певзнером, охолоджена).

*Глюкокортикостероїди* в дозі 30-60-100 мг/добу (у залежності від ваги і форми) до досягнення клінічного ефекту; підтримуюча доза 5-15 мг/добу; у хворих, резистентних до стандартної терапії, використовують пульс терапію (1000 мг метилпреднізолону або 2 мг/кг/добу дексаметазону в/в щодня протягом 3 днів, у поєднанні з введенням у 1-й день циклофосфаміду 10-15 мг/кг/добу). *Імуносупресори*: -азатиопрін (імуріан) у дозі 2-4 мг/кг/добу при всіх формах крім шкірної, підтримуюча доза 50-100 мг/добу, -циклофосфамід 1-2 мг/добу внутрішньо протягом 10-14 днів з наступним її зменшенням. При швидкому прогресуванні ВП призначають 4 мг/кг/добу протягом 3-х днів, потім 2 мг/кг/добу 7 днів з наступним поступовим зниженням дози протягом 2-3 місяців по 25-50 мг/міс. Загальна тривалість лікування - не менше 12 міс. Пульс-терапія при фульмінантному перебігу ВП і швидкопрогресуючому гломерулонефриті. Найбільш доцільна комбінована терапія глюкокортикоїдами і цитостатиками. *Ефферентна терапія*: плазмаферез, лімфоцитоферез, імуносорбція. *Антикоагулянти*: гепарин 5000 ОД 4 рази на добу п/ш, еноксапарін 20 мг один раз на добу п/ш. *Антиагреганти*: пентоксифілін 200-600 мг/добу перорально або 200-300 мг/добу в/в, діпірідамоп 150-200 мг/добу, клопидогрель 75 мг 1 р/добу. *НПЗП*: ЦОГ-2-селективні- мелоксикам 7,5 - 15 мг/добу, німесулід 100 мг двічі на день, целекоксиб 200 мг 1- 2 рази на день; неселективні- диклофенак натрію 100-150 мг/добу. *Ангіопротектори*: пармідін, починаючи з 0,25 мг 3 рази на день, при добрій переносності дозу можна збільшити до 0,75 мг 3 рази на день; ксантинола нікотинат по 1 таб (0,15 г) 3 рази на день протягом 30-40днів. *Системна ензимотерапія* в програмах комбінованого лікування з кортикостероїдами і цитостатиками. При виявленні маркерів активної реплікації вірусу гепатиту В - *противірусні препарати*: інтерферон-а. *Симптоматичне лікування* (лікування артеріальної гіпертензії, поліневриту, ХНН та ін.)

### **3. Геморагічні діатези, обумовлені дефіцитом деяких плазматичних факторів згортання крові (коагулопатії).**

**Гемофілії.** Коагуляційні порушення бувають спадкові (генетично обумовлені) і набуті (вторинні). До 97 % усіх спадкових коагулопатій становлять гемофілії. Це групове поняття, оскільки залучено 3 фактори згортання. Структуру гемофілій становлять:

- ♦ Гемофілія А (дефіцит VIII фактора) - 85...90 %;

- ♦ Гемофілія В (хвороба Крістмаса, дефіцит ІХ фактора) - 6... 13 %;
- ♦ Гемофілія С (хвороба Розенталя, дефіцит ХІ фактора) - 0,3...0,5 %.

Гемофілія А - коагулопатія, що зустрічається найчастіше, з дефіцитом коагулянтної частини фактора VIII (антигемофільного глобуліну). Гемофілії А та В успадковуються за рецесивним зчепленим з Х-хромосомою типом, через що хворіють переважно чоловіки. Жінка, успадковуючи Х-хромосому від батька-гемофіліка і здорову Х-хромосому від матері, є кондуктором гемофілії. Такі жінки, як правило, кровоточивістю не страждають, хоча рівень VIII або ІХ фактора у них знижений. Гемофілія С успадковується аутосомно, хворіють і чоловіки, і жінки.

Клінічна картина гемофілії А і В характеризується кровоточивістю, що звичайно буває пов'язана з якою-небудь травмою, як побутовою, так і хірургічною. Частіше кровоточивість розвивається через якийсь час після ушкодження тканин і характеризується труднощами в її зупинці. Кровотечі можуть бути зовнішніми, підшкірними, внутрішньом'язовими, внутрішньосуглобовими та паренхіматозними. Найбільш травматичними є крововиливи у м'язи та суглоби.

Один із характерних проявів - гемартрози великих суглобів кінцівок при незначних травмах: з'являються дуже сильні болі, шкіра гіперемована, напружена, гаряча на дотик, погіршення загального самопочуття, підвищення температури, підвищена ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз. При рецидивуванні гострих гемартрозів розвиваються хронічні геморагічно-деструктивні остеоартрози з деформацією (різновид вторинного остеоартрозу), які можуть закінчуватися обмеженням рухливості; до остеоартрозу може також призводити гіпотрофія м'язів, що оточують суглоб. У випадку стиснення гематомою нервових стовбурів кінцівок, сухожиль, м'язів може розвинути порушення рухливості. Травма ока з ретробульбарною гематомою може призвести до втрати зору. Може також утворюватися важка ретроперитонеальна гематома; бувають крововиливи у головний та спинний мозок; у 30 % відзначаються активні ниркові кровотечі.

Крововилив у порожнину черепа часто закінчується летально. Носові та ясенні кровотечі, крововиливи у слизові оболонки, пупкові кровотечі немовлят, метрорагії, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів можуть зустрічатися при будь-якому варіанті гемофілії. У окремих хворих кровоточивість може провокуватися інфекціями, що викликають місцеве запалення (ангіна, цистит, гострі респіраторні захворювання тощо). Важливо мати на увазі, що вираженість геморагічних проявів лише при гемофіліях А і В має певну кореляцію з рівнем дефекту прокоагулянтів. При інших гемофіліях цього чітко простежити не вдається.

Лабораторні показники в період ремісії зазвичай нормальні. При великих гематомах і кровотечах може відзначатися постгеморагічна анемія різного ступеня важкості. Кількість тромбоцитів, тривалість кровотечі, протромбіновий і тромбіновий час - у нормі, ретракція кров'яного згустку не порушена (враховується від моменту згортання). Характерне подовження часу згортання у пробірці (у нормі - 5-7 хвилин), подовження АЧТЧ (найважливіший показник для гемофілії, пов'язаний з VIII, ІХ та ХІ факторами, у нормі - 35-40 сек.).

Для диференціальної діагностики гемофілії А та В використовують тест генерації тромбопластину, корекційні проби в аутокоагулограмі: при гемофілії А порушення згортання усувається додаванням у плазму хворого донорської плазми, попередньо адсорбованої сульфатом барію (при цьому вилучається фактор ІХ, але зберігається фактор VIII), але не усувається нормальною сироваткою, тривалість зберігання якої 1-2 доби (містить фактор ІХ, але позбавлена фактора VIII); при гемофілії В корекцію дає стара сироватка, але не BaSO<sub>4</sub>-плазма. При наявності у крові хворого імунного інгібітору антигемофільного фактора ("інгібіторна" форма гемофілії) корекцію не дають ні BaSO<sub>4</sub>-плазма, ні стара сироватка, мало наростає рівень дефіцитного фактора в плазмі хворого після в/в введення його концентрату або донорської плазми. Титр інгібітору визначають за здатністю різних розведень плазми хворого порушувати згортання свіжої нормальної донорської плазми.

Лікування гемофілії. Основний метод - замісна гемостатична терапія кріопреципітатом або концентратами фактора VIII (при гемофілії А) або фактор ІХ - препарат ППСБ (при гемофілії В). При відсутності цих препаратів або невстановленій формі гемофілії - введення в/в струминно великих об'ємів свіжої або свіжозамороженої донорської плазми, що містить усі необхідні фактори згортання. При гемофілії А кріопреципітат вводять залежно від важкості геморагії, травм або хірургічного втручання в дозах від 10 до 30 ОД/кг 1 раз на добу, плазму - у дозах по

300-500 мл кожні 8 год. При гемофілії В вводять концентрати фактора IX по 4-8 доз на добу (під прикриттям 1500 ОД гепарину на кожну дозу) або донорську плазму (до 3-4 днів зберігання) по 10-20 мл/кг/добу щодня або через день. В останні роки показана ефективність застосування у цих хворих десмопресину, що здатний швидко підвищувати плазмові рівні комплексу VIII фактора за рахунок його вивільнення із судинних ендотеліальних клітин. Препарат (0,3-0,4 мг/ кг) вводять внутрішньовенно краплинно протягом 15-30 хвилин, при цьому через 300 хвилин концентрація VIII фактора збільшується на 300-400 %.

При анемізації використовують також трансфузії свіжої (1-2 днів зберігання) однокрупної донорської крові або еритроцитарної маси. Трансфузії крові та плазми від матері хворій дитині недоцільні: у передавальниць гемофілії рівень антигемофільних факторів істотно знижений.

Показання до замісної терапії: кровотечі, гострі гемартрози та гематоми, гострі болісні синдроми незрозумілого генезу (часто пов'язані з крововиливами в органи), прикриття хірургічних втручань (від видалення зубів до порожнинних операцій). Причини невдач: розведення та повільне (краплинне) введення концентратів факторів або плазми, дробне введення їх малими дозами, одночасні вливання кровозамінників (5 % розчин глюкози, поліглюкін і т.д.), що знижують шляхом розведення концентрацію антигемофільних факторів у крові хворого. При "інгібіторних" формах поєднують плазмаферез (видалення антитіл до факторів згортання) із введенням дуже великих кількостей концентратів факторів і преднізолону - до 4-6 мг/кг/добу.

При гемартрозах у гострому періоді - можлива раніша замісна гемостатична терапія протягом 5-10 днів, при великих крововиливах - пункція суглоба з аспірацією крові та введенням у його порожнину гідрокортизону або преднізолону (при суворому дотриманні асептики). Імобілізація ураженої кінцівки на 3-4 дні, потім - рання лікувальна фізкультура під прикриттям кріопреципітату; фізіотерапевтичне лікування, у холодному періоді - грязелікування (у перші дні — під прикриттям кріопреципітату). При всіх кровотечах, крім ниркових показаний прийом усередину амінокапронової кислоти по 4-12 г на добу (в 6 прийомів). Локальна гемостатична терапія, аплікація на кровоточиву поверхню тромбін; з гемостатичною губкою та амінокапроною кислотою. Вікасол та препарати кальцію неефективні і не показані.

Остеоартрози, контрактури, патологічні переломи, псевдопухлини вимагають відновного хірургічного та ортопедичного лікування у спеціалізованих відділеннях. При артралгіях протипоказане призначення нестероїдних протизапальних препаратів, які різко підсилюють кровоточивість.

**Дефіцит фактора XI (гемофілія С)** - рідкісне аутосомно наслідуване захворювання (частіше зустрічається у євреїв), що характеризується слабким порушенням внутрішнього механізму початкового етапу згортання крові, відсутністю або незначною вираженістю геморагії. Найчастіше хвороба перебігає безсимптомно і випадково виявляється при дослідженні системи згортання крові. Спонтанна кровоточивість відсутня або незначна. Травми та операції в ряді випадків (не завжди навіть у того самого хворого) ускладнюються кровотечами. Діагностика ґрунтується на виявленні порушення початкового етапу згортання крові (в аутокоагулограмі, АПТЧ) при нормальному протромбіновому та тромбіновому часі. У корекційних тестах порушення виправляють додаванням як нормальної  $\text{BaSO}_4$ -плазми, так і нормальної сироватки (відмінність від найлегших форм гемофілії А та В).

У більшості випадків лікування не потрібне. При операціях та пологах, ускладнених кровотечами, - струминні трансфузії свіжозамороженої плазми.

**Хвороба фон Віллебранда.** Дане захворювання описане фінським лікарем Еріхом фон Віллебрандом у жителів Аландських островів в 1926 р. При дослідженні цих хворих було показано, що нормальні тромбоцити не здатні виконувати свою гемостатичну функцію без антигену фактора VIII, що прикріплює їх до ушкодженої ділянки судинної стінки. Це й було причиною "тромбоцитопенічної" клінічної картини - петехіальних кровотеч у шкіру та слизові - носові і ротові кровотечі, екхімози, менорагії, тривалі кровотечі з порізів, при крайній рідкості глибоких гематом та гемартрозів. Хвороба Віллебранда (ХВ), наслідувана за аутосомно-домінантним типом, якою хворіють як чоловіки, так і жінки, за частотою виникнення займає третє місце серед геморагічних станів, обумовлених дефектом прокоагулянтів, становлячи близько 10% їх числа. У той же час особливість клінічної картини часто викликає заперечення проти беззастережного віднесення хвороби Віллебранда до розряду гемофілії. Роботи останніх років дають підставу говорити про неоднорідність даного захворювання та



можливість виділення шести його підтипів. Розшифровка патогенезу хвороби Віллебранда показала можливість розвитку захворювання як при абсолютному зменшенні фактора, так і при наявності його функціональної неповноцінності.

При хворобі Віллебранда порушується взаємодія стінок судин із тромбоцитами, внаслідок чого підвищується ламкість мікросудин (позитивні проби на ламкість капілярів), при більшості форм різко зростає час кровотечі, знижується адгезивність тромбоцитів до субендотелію та їх аглютинація під впливом ристоміцину. Одночасно в більшому чи меншому ступені знижується коагуляційна активність фактора VIII, що зближує хворобу Віллебранда з легкими формами гемофілії А (звідси стара назва хвороби - ангиогемофілія).

Відповідно до загальноприйнятої класифікації (Sadler, 1994) ХВ поділяється на 3 типи:

1-й тип - спадкове захворювання із частковим дефіцитом ФВ у крові і нормальному розподілі мультимерів ФВ;

2-й тип - спадкова патологія з якісною зміною ФВ. Другий тип поділяють на 4 підтипи:

- ♦ підтип 2А - характеризується зниженням мультимерів ФВ великої та середньої молекулярної маси;

- ♦ підтип 2В - великі мультимери ФВ знижені, збільшена афінність до тромбоцитарного глікопротеїну 1b і знижена афінність до інших рецепторних глікопротеїнів;

- ♦ підтип 2М - характеризується зниженою ристоміцин-кофакторною активністю при нормальному кількісному і якісному складі мультимерів ФВ;

- ♦ підтип 2N - якісні варіанти ФВ зі значним зниженням афінності до фактора VIII

3-й тип - практична відсутність ФВ у крові.

При градації ступеня важкості ХВ виходять зі звичайної клінічної характеристики - частоти і ступеня вираженості кровотеч. У жінок із профузними менорагіями хвороба часто перебігає набагато важче, ніж у чоловіків. Тип кровоточивості у важких випадках змішаний, у легших - мікроциркуляторний. При незначній травматизації виникають геморагії у шкіру та підшкірну клітковину, носові і маткові кровотечі, що їх часто помилково розцінюють як дисфункціональні, рідше - шлунково-кишкові, внутрішньочерепні. Гемартрози рідкісні й уражують лише одиночні суглоби, не ведуть до глибоких порушень функції опорно-рухового апарату. Найбільш болісні виснажливі та анемізуючі менорагії, через які іноді доводиться вдаватися до екстирпації матки. Під час вагітності фактор Віллебранда при одних формах нормалізується і пологи проходять нормально, при інших - залишається зниженим і пологи ускладнюються при відсутності адекватної терапії небезпечними для життя кровотечами. Можливе поєднання хвороби Віллебранда з різними мезенхімально-судинними дисплазіями - телеангіектазією (форма Квіка), артеріовенозними шунтами, пролабуванням стулок клапанів серця, слабкістю зв'язкового апарату і т.д.

Діагноз встановлюють за типовою формою довічної кровоточивості та виявленням у різних поєднаннях наступних ознак: позитивних проб на ламкість капілярів; подовження часу кровотечі, особливо в пробах з накладенням манжети (+40 мм рт.ст.) за Айві, Борхгревінком або Шитиковою, при нормальному вмісті тромбоцитів у крові, нормальній їх величині; зниження адгезивності тромбоцитів до скла і колагену, зниження їх аглютинації під впливом ристоміцину та одночасного порушення початкового етапу згортання крові (в аутокоагуляційному тесті, при дослідженні активованого парціального тромбопластинового часу). При більшості форм знижена активність фактора Віллебранда в плазмі та (або) тромбоцитах, а також рівень пов'язаного з ним антигену. Коагуляційна активність фактора VIII при одних формах знижена, при інших - нормальна. Після трансфузії свіжої донорської плазми або введення кріопреципиту активність фактора VIII при хворобі Віллебранда зростає значніше і на довший час, ніж при гемофілії А. Ряд форм хвороби Віллебранда пов'язаний з неправильним розподілом цього фактора між плазмою і тромбоцитами (наприклад, у тромбоцитах їх мало, у плазмі — багато, або навпаки) і порушенням його мультимерної структури. Через цю розмаїтість патогенетичних форм кожна з перерахованих лабораторних ознак може бути відсутня, що утруднює діагностику окремих варіантів даного захворювання. Однак типові форми діагностують досить надійно.

Лікування. При кровотечах та хірургічних втручаннях - введення кріопреципиту та струминно свіжозамороженої плазми. Дози і частота їх введення можуть бути у 2-3 рази менші, ніж при гемофілії А. При 1 типі хвороби Віллебранда ефективним також може виявитися десмопресин. Від першого і до останнього дня менструального циклу, а також при носових і

шлунково-кишкових кровотечах призначають усередину амінокапронову кислоту (8-12 г/добу) або здійснюють гормональний гемостаз.

**Диспротромбінемії.** Диспротромбінемії - геморагічні діатези, обумовлені спадковим дефіцитом факторів протромбінового комплексу - VII (гіпопроконвертинемія), X (хвороба Стюарта - Прауера), II (гіпопротромбінемія) та V (гіпоакцелеринемія). Дефіцит перерахованих факторів часто зустрічається як набутий дефект системи гемостазу, але рідко (фактори VII, X, V) або вкрай рідко (фактор II) як спадковий дефект.

При легких формах відзначається мікроциркуляторний, при важчих - змішаний тип кровоточивості. Гемартрози рідкісні (переважно при дефіциті фактора VII).

При всіх формах значно подовжений протромбіновий час (знижений протромбіновий індекс) при нормальному тромбіновому часі. Внутрішній механізм згортання (аутокоагулограма, активований парціальний тромбопластиновий час) порушений при дефіциті факторів X, V та II, але залишається нормальним при дефіциті фактора VII. Розмежування дефіциту факторів X, V та II проводять за допомогою корегуючих проб, тестів зі змійними отрутами, шляхом кількісного визначення кожного з факторів.

**Набуті форми дефіциту факторів протромбінового комплексу.** Найчастіше зумовлені прийманням антикоагулянтів непрямої дії (кумаринів - пелентану, синкумару тощо, феніліну), К-вітамінною недостатністю при обтураційній жовтяниці, важкими захворюваннями печінки, системним амілоїдозом, надмірною депресією цих факторів (нижче 20 % норми) на 3-7-й день після народження (геморагічна хвороба немовлят). Треба, однак, враховувати, що в зазначених ситуаціях кровоточивість часто виникає і внаслідок одночасного розвитку ДВЗ-синдрому.

Комплексний набутий дефіцит вітамін-К-залежних факторів спочатку проявляється петехіально-синцевою кровоточивістю (зокрема, геморагіями в місцях ін'єкцій, носовими і ясенними кровотечами, гематурією), потім більшими синцями та гематомами в ділянці спини, у заочеревинному просторі, геморагіями в очеревину та стінку кишок, що нерідко імітують гострий живіт, меленою, іноді крововиливами в мозок.

Діагноз встановлюють за наявністю геморагічного синдрому та характерних порушень гемостазу - різкого зниження протромбінового індексу та згортання в загальних коагуляційних тестах (аутокоагулограма, АПТЧ) при нормальному тромбіновому часі, рівні фібриногену, негативних паракоагуляційних тестах, нормальному вмісті в крові тромбоцитів. Враховують попередні захворювання та впливи, у т.ч. можливість отруєння кумаринами (медикаментозні форми, щуряча отрута тощо).

При спадковому дефіциті факторів протромбінового комплексу - замісна терапія (свіжозаморожена плазма, введення препарату ППСБ в/в). При набутих формах - така ж терапія та введення водорозчинних препаратів вітаміну К (вікасолу) по 20-40 мг в/в повторно до купірування кровоточивості та нормалізації протромбінового часу.

**Дисфібриногенемії.** Дисфібриногенемії - спадкові молекулярні аномалії фібриногену, що характеризуються або вповільненням згортання цього білка під впливом тромбіну і тромбіноподібних ферментів, або неправильною його полімеризацією або зміною чутливості до фібринолізину (плазміну). Кровоточивість (як правило, легка петехіально-синцева) виявляється лише при деяких формах, тоді як при більшості форм немає загрози кровотеч або має місце схильність до тромбозів.

Лікування в більшості випадків не показане; при гострих обставинах (великі операції, множинні тромбози) плазмаферез із заміною таким же об'ємом свіжозамороженої або нативної донорської плазми (по 800-1000 мл у день протягом 2-3 днів).

#### ***4. Геморагічні стани, викликані поєднанням порушень різних компонентів системи гемостазу.***

Ця група ГД зустрічається дуже часто. Найбільш типовими представниками є гострий та підгострий варіанти синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром).

**ДВЗ-синдром** - неспецифічний загальнопатологічний процес, пов'язаний з надходженням у кровоток активаторів згортання крові та агрегації тромбоцитів, дисемінованим мікрозгортанням крові, активацією та виснаженням плазмових протеолітичних систем, споживанням фізіологічних антикоагулянтів і факторів згортання крові, утворенням у зоні мікроциркуляції мікрозгустків та агрегатів клітин крові, наслідком чого є розвиток блокади мікроциркуляції в органах-мішенях, гіпоксії, дистрофії та глибокі дисфункції цих органів. Порушення супроводжуються інтоксикацією організму продуктами тканинного розпаду,

вторинною ендогенною бактеріємією та розвитком важкого тромбо-геморагічного синдрому.

Геморагічний синдром при ДВЗ обумовлений як порушенням згортання крові, так і порушенням судинно-тромбоцитарного гемостазу - ушкодженням судинної стінки та розвитком тромбоцитопенії /тромбоцитопатії.

При ДВЗ-синдромі організм відчуває найважчу подвійну полумку: 1) повсюдне внутрішньосудинне згортання крові з неконтрольованими мікроциркуляціями в органах; 2) наступне виснаження гемостазу з неконтрольованими кровотечами. Причиною загибелі хворих може стати як перше, так і друге порушення.

#### **Основні ланки патогенезу ДВЗ-синдрому:**

- Початкова активація гемокоагуляційного каскаду і тромбоцитів ендогенними факторами: тканинним тромбопластином, лейкоцитарними протеазами, продуктами розпаду тканин, пухлинними прокоагулянтами;
- Персистуюча тромбінемія з підвищенням рівня її маркерів у крові (РФМК та D-димерів);
- Виснаження системи фізіологічних антикоагулянтів зі значним зниженням вмісту в плазмі антитромбіну III, протеїну C, плазміногену та підвищенням рівня тромбомодуліну в плазмі крові;
- Системне ураження судинного ендотелію та зниження його антитромботичного потенціалу;
- Утворення мікрозгустків крові та блокада мікроциркуляції в органах-мішенях (мозок, наднирники, нирки, печінка, шлунок та кишечник (субсиндром поліорганної недостатності) з розвитком дистрофічних та деструктивних порушень у них);
- Активація фібринолізу в зоні блокади мікроциркуляції та виснаження його резервів у загальній циркуляції;
- Споживання факторів гемокоагуляції та тромбоцитопенії (-патії), що призводять до системної кровоточивості і термінальної гіпокоагуляції аж до повного незгортання крові (геморагічна фаза синдрому);
- Порушення бар'єрної функції слизової оболонки шлунка і кишечника із трансформацією асептичного ДВЗ-синдрому в септичний;
- Вторинна важка ендогенна інтоксикація.

Не так чітко окреслений хронічний ДВЗ-синдром, при якому тривала хвилеподібна фібринізація супроводжується персистуючою тромбінемією, вираженою дисфункцією органів-мішеней при мінімальній і найчастіше моноорганній геморагічній симптоматиці, але з одночасним виникненням тромбозів магістральних вен.

У вітчизняній літературі в різних варіантах зазвичай використовують наступну класифікацію стадій ДВЗ-синдрому:

- ♦ Стадія I - гіпокоагуляція та агрегація тромбоцитів
- ♦ Стадія II - перехідна з наростаючою коагулопатією та тромбоцитопенією, різноспрямованими зрушеннями в загальних коагуляційних тестах
- ♦ Стадія III - глибока гіпокоагуляція (аж до повного незгортання крові)
- ♦ Стадія IV - відновна (або при несприятливому перебігу - фаза результату та ускладнень).

#### **Етіологічні форми гострого та підгострого ДВЗ-синдрому:**

- Інфекційно-септичні:
  - бактеріальні;
  - вірусні;
  - токсично-шоковий (у тому числі при абортах);
- Травматичні та при деструкціях тканин:
  - опіковий;
  - синдром тривалого стиснення;
  - масивні травми;
  - при некрозах тканин та органів (гостра токсична дистрофія печінки, некротичний панкреатит, гострий інфаркт міокарда та ін.);
  - при гострому внутрішньосудинному гемолізі, у тому числі при переливаннях не-сумісної крові;
  - при травматичних операціях;
  - при масивних гемотрансфузіях;
  - при гемобластозах, насамперед при гострому промієлоцитарному лейкозі;
  - при гострій променевій хворобі;

- Акушерські та гінекологічні:
  - при емболії навколоплідними водами (особливо інфікованими);
  - при ранньому відшаруванні та передлежанні плаценти;
  - при атонії та масажі матки;
  - при внутрішньоутробній загибелі плода та його ретенції;
  - при еклампсії;
- Шокові (при всіх термінальних станах);
- У процесі інтенсивної хіміотерапії;
- При трансплантації органів.

**Причинами хронічного (затяжного) ДВЗ-синдрому найчастіше є наступні види патології:**

- ◆ хроніосепсис, включаючи затяжний септичний ендокадит;
- ◆ хронічні імунні та імунокомплексні хвороби;
- ◆ хронічні вірусні захворювання (гепатит, ВІЛ та ін.);
- ◆ пухлинні процеси (рак, лімфоми, лейкози та ін.).

ДВЗ-синдром має свої особливості розвитку. Геморагії при ньому вторинні. Вони викликаються множинними мікротромбами, що споживають фібрин і тромбоцити та викликають тим самим гіпокоагуляцію. Гіпокоагуляція зазвичай підсилюється гіперфібринолізом, що має реактивний характер.

Клінічно дисеміноване внутрішньосудинне мікрозгортання крові проявляється вкрай різноманітно. Ця розмаїтість визначається непередбачуваним і вигадливим поєднанням поширеності і вираженості тромбування мікроциркуляторних шляхів тих чи інших внутрішніх органів з активацією системи кінінів, комплементу і вторинного фібринолізу. Істотне значення має не лише інтенсивність тромбоутворення в її кількісному відношенні, але й швидкість тромбоутворення, а також локалізація переважної обтурації мікроциркуляторного русла, що визначає порушення функцій тих чи інших органів. Геморагії, зниження артеріального тиску та зменшення функціональних можливостей внутрішніх органів визначаються вираженістю внутрішньосудинного мікрозгортання крові.

Кровоточивість та геморагії у шкіру часто бувають найпомітнішими симптомами ДВЗ, особливо в осіб молодого віку. Кровоточивість найчастіше проявляється шкірними петехіями, екхімозами, кровоточивістю слизових оболонок, кровоточивістю з місць ін'єкцій, гематурією, кровохарканням. Іноді кровоточивість та мікротромбоз можуть обмежуватися рамками одного чи кількох органів, таких як головний мозок, нирки, легені. При цьому на перший план виступають явища функціональної недостатності того чи іншого органа, які й визначають клінічну симптоматику.

Перебіг ДВЗ-синдрому може мати і зворотний розвиток, однак це залежить як від лікування, так і від здатності самого організму до нейтралізації активних факторів згортання крові, фібрину. Клінічна картина внутрішньосудинного мікрозгортання крові може ускладнюватися явищами гострої ішемії органів. Ці випадки не можна вважати рідкісними. Досить часто цей феномен спостерігається у хворих з неопластичними захворюваннями, у яких ознаки ДВЗ-синдрому можуть поєднуватися із симптомами поверхневого флебіту, тромбозу глибоких вен, гомілки, артеріального тромбозу та абактеріального тромботичного ендокартиту.

Про можливість розвитку ДВЗ-синдрому варто пам'ятати, коли у хворого є порушення кровообігу, інфекції, злоякісні новоутворення, гемолітична анемія.

Діагностика ДВЗ-синдрому будується насамперед на ситуаційній основі, з виявленням усіх можливих умов та видів патології, у тому числі і критичних станів, при яких розвиток цього синдрому є закономірним, з урахуванням проявів його клінічної маніфестації та даних лабораторного обстеження хворих. Всі ці три підходи мають самостійне значення і доповнюють один одного. Так, наприклад, гострий ДВЗ-синдром нерідко дебютує профузною кровотечею, супроводжує шок будь-якої етіології, швидко призводить до поліорганної недостатності, і ці ситуації потребують не лабораторного підтвердження діагнозу та невиправданих втрат часу, а якнайшвидшої патогенетичної терапії. Роль лабораторної діагностики при цьому важлива для уточнення важкості та етапу розвитку даного синдрому за ступенем споживання основних компонентів системи гемостазу (тромбоцитів, фібриногену, фізіологічних антикоагулянтів (антитромбіну III, протейну C), а також підбору та оцінки ефективності проведеної терапії.

Тим не менше в окремих випадках, наприклад при підгострому перебігу ДВЗ-синдрому,

роль лабораторної діагностики за відомими критеріями стає визначальною, особливо у тих випадках, коли його клінічні ознаки (поліорганна недостатність, кровоточивість) ще мало виражені або запізнюються.

### Орієнтовна схема обстеження для діагностики гострого та підгострого ДВЗ-синдрому

Метод	Патологія
Кількість тромбоцитів у крові	Частіше тромбоцитопенія
АЧТЧ	Фазові зміни
Протромбіновий час	Фазові зміни
Тромбіновий час	Фазові зміни
Рівень розчинного фібрину (або РФМК) та D-димеру в плазмі	Підвищення
Концентрація фібриногену	Широкий діапазон значень
Активність антитромбіну III	Менше 70 %

Переважає значення у лабораторній діагностиці ДВЗ-синдрому належить не виявленню гіпер- або гіпокоагуляційного зсуву та гіпофібриногенемії (яка характерна лише для блискавичних форм патології та термінальної фази глибокого незгортання крові), а виявленню тромбоцитопенії, високого рівня маркерів тромбінемії (розчинного фібрину та D-димеру) і, що важливо, споживання фізіологічних антикоагулянтів, ступінь зниження яких, поряд із глибиною тромбоцитопенії та вираженістю клінічних проявів, відображає важкість ДВЗ-синдрому.

Варто уникати перевантаженого списку методів, які рекомендують іноді для експрес-діагностики ДВЗ-синдрому, оскільки це затримує відповідь, знижує інформативність та своєчасність реальної діагностики.

При розпізнаванні та моніторингу гострих і підгострих ДВЗ-синдромів завжди необхідно враховувати можливий вплив на результати досліджень гепаринемії (при аналізі крові, отриманої через гепаринізований катетер або при терапії гепарином), гемодилуції, що спостерігається при масивній інфузійній терапії, гіперцитратемії та ряді плазмозамінників, особливо реополіглюкіну.

Лікування ДВЗ-синдрому. Через виражену гетерогенність даної групи, а також відсутність загальноприйнятої класифікації подібних станів, претендувати на можливість вичерпних рекомендацій для кожного конкретного випадку не видається можливим. Проте принципи лікування таких хворих повинні бути відомі кожному лікарю.

Природно, що дане лікування повинне проводитися при постійному контролі рівня фібриногену, числа тромбоцитів, а також фібринолізу.

#### Принципи лікування ДВЗ-синдрому:

- Усунення або активна терапія основної причини ДВЗ-синдрому - антибіотики, цитостатики, активне лікування шоку, нормалізація об'єму циркулюючої плазми, пологи, екстирпація матки і т.п.;
- Зупинка внутрішньосудинного згортання крові - введення гепарину підшкірно або внутрішньовенно, антиагрегантні препарати (курантил, тиклопідин, ацетилсаліцилова кислота та ін.); введення концентрату антитромбіну III; введення концентрату протеїну С;
- Введення компонентів крові за показаннями - тромбоцитарна маса, відмиті еритроцити, кріопреципітат, протромбіновий комплекс; свіжозаморожена плазма;
- Пригнічення надмірного фібринолізу -  $\epsilon$ -амінокапронова кислота, параамінобензойна кислота.

#### МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

#### ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хлопчик 14 років скаржиться на раптовий біль, що з'явився після удару, та припухлість у правому колінному суглобі. В анамнезі часті носові кровотечі, синці на шкірі після мікроударів. Об'єктивно: шкіряні покриви бліді, із слідами множинних крововиливів. Правий колінний суглоб набряклий, гарячий на дотик, рухи у суглобі болючі. Лімфатичні вузли не збільшені. Печінка та селезінка не пальпуються. У крові: Ер. -  $3,5 \times 10^{12}/л$ , Нв - 105 г/л, Л -  $6,8 \times 10^9/л$ , ШЗЕ - 14 мм/год. Коагулограма: подовження частково активованого тромбопластинового часу, протромбіновий час та тривалість кровотечі у межах норми. Рівень VIII фактору - 2%. Який з діагнозів найбільш

вірогідний?

- A. Гемофілія В**
- B. Гемофілія А**
- C. Тромбоцитопенічна пурпура**
- D. Геморагічний васкуліт**
- D. Гемолітична анемія.**

**2.** Жінка 58 років скаржиться на безпричинну появу синців, слабкість, кровоточивість ясен, запаморочення. Об'єктивно: слизові оболонки та шкіряні покриви бліді, з численними крововиливами різної давнини. Лімфатичні вузли не збільшені. Пульс - 100/хв. АТ - 110/70 мм рт.ст. З боку внутрішніх органів змін не виявлено. У крові: Ер.- $3,0 \times 10^{12}$ /л, Нв - 92 г/л, К.П. - 0,9, анізоцитоз, пойкилоцитоз, Л -  $10 \times 10^9$ /л, е - 2%, п - 12%, с - 68%, лімф. - 11%, мон. - 7%, ШЗЕ - 12 мм/год. Додаткове визначення якого лабораторного показника найбільш доцільне для встановлення діагнозу?

- A. Фіброгену**
- B. Ретикулоцитів**
- C. Часу згортання крові**
- D. Осмотичної резистентності еритроцитів**
- E. Тромбоцитів**

**3.** Хвора, 35 років, скаржиться на масивні місячні, синці на шкірі. Об'єктивно: стан середньої важкості. Шкіра бліда з наявністю синців. Тони серця приглушені, ЧСС - 100 уд/хв. АТ 90/60 мм рт.ст. Печінка та селезінка не збільшені. Нв крові - 90 г/л, ЦП - 0,84, ер.-  $3,2 \times 10^{12}$ /л, рет. - 5 %, лейкоц. -  $5,2 \times 10^9$ /л, с - 49 %, лімф. - 45 %, мон. - 6 %, тромбоцити -  $43 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 11 мм/час. Який найбільш вірогідний діагноз у хворої?

- A. Гемофілія**
- B. Геморагічний васкуліт**
- C. Гіпопластична анемія**
- D. Тромбоцитопенія**
- E. Гострий лейкоз**

**4.** Хвора скаржиться на слабкість, головокружіння, появу синців, носові кровотечі, схуднення. Хворіє 3 місяці. При огляді: загальний стан середньої важкості, зниженого живлення, шкіра бліда з наявністю на передній поверхні рук, ніг та тулуба різної давності множинних синців діаметром від 0,2 до 3,0 см без пігментації. Який тип кровоточивості у хворої?

- A. Петехіально-плямистий**
- B. Гематомний**
- C. Змішаний**
- D. Васкулітно-пурпурний**
- E. Ангіоматозний**

**5.** Жінка 61 року вперше звернулась до лікаря зі скаргами на часті носові кровотечі, появу синців на тілі, хворіє більше 3 місяців. Після обстеження поставлений діагноз - ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. З чого найбільш доцільно почати лікування хворої?

- A. Спленектомії**
- B. Негормональних імунодепресантів**
- C. Імуноглобулінів**
- D. Глюкокортикоїдів**
- E. Трансфузії концентрату тромбоцитів**

**6.** Хворий В., надійшов у клініку зі скаргами на виражену слабкість, підвищення температури до 39,2 °С, болі в горлі при ковтанні, геморагічне висипання на шкірі тулубу. При обстеженні в аналізі крові анемія, тромбоцитопенія, бласти – 14%, ШОЕ 40 мм/год. Яке обстеження необхідно для уточнення?

- A. Коагулограма**
- B. Рентгенографія кісток черепа**
- C. Стернальна пункція**
- D. Посів із мигдалин**
- E. Розгорнутий аналіз крові**

## **VI. Література:**

### ***А: Основна література***

1. Внутрішні хвороби. Диференціальний діагноз і лікування хворих Є.О. Воробйов, В.М. Ждан, Г.В. Волченко, Є.М. Кітура та ін. / За редакцією Є.О. Воробйов. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 368 с.
2. Внутренняя медицина: в 3-х т.: [учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений III-IV уровней аккредитации]. Т. 2: Болезни органов дыхания. Болезни почек. Ревматические болезни / отв. ред. Е.Н. Амосова; А.С. Свиницкий, Л. Ф. Коноплева, Ю.И. Фещенко и др. - К.: Медицина, 2010. - 1127 с.
3. Громнацький Н.И. Внутренние болезни: учеб. [для студ. мед. вузов] / Н.И. Громнацький. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство». - 2010. - 688 с.
4. Дудченко М.А. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб / М.А. Дудченко. – Полтава, 1997. – 398 с.
5. Хворостінка В.М. Факультетська терапія: Підручник / В.М. Хворостінка. – Х.: Факт, 2000. – 888 с.
6. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів IV рівня акредитації. Т. 3: Диференціальний діагноз і ведення хворих у клініці внутрішньої медицини. Гострі та невідкладні стани у клініці внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. - Вінниця: Нова книга, 2010. - 1004 с.
7. Середюк Н.М. Внутрішня медицина: Терапія: [підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів] / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, О.С. Сташишин та ін. - 3-тє вид., стереотип. - К.: Медицина, 2010. - 686 с.
8. Третьак Н.М. Гематологія: навч. посіб / Н.М. Третьак. – К.: Зовнішня торгівля, 2005. – 240 с.

### ***Б: Додаткова література***

1. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: [учебное пособие для студ. мед. вузов] / А.В. Виноградов. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МИА, 2009. - 911 с.
2. Свінціцький А. С. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, Н. Р. Пузанова, Н. І. Хомченкова. - К. : Книга плюс, 2006. - 680 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. - М. : ГЭОТАР. - Медиа, 2006. - 288 с.
4. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001 – 576 с.
5. Клиническая гематология: Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Богданова, В.И. Мазурова – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 488 с.
6. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Том 13, Выпуск 2 (42) 103 - 720 с.
7. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. - 16-те вид., доп. - і перероб. - Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2014. - 656 с.
8. Фармакологія: [підручник для студентів мед. фак. вищ. мед. навч. закладів III-IV рівнів акредитації] / за ред. І.С. Чекмана, Н.О. Горчакова та ін. - вид. 2-ге. - Вінниця: Нова книга, 2011. - 783 с.

## **МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ПОЗААУДИТОРНОЇ РОБОТИ**

**Реферат на тему: «Макроцитарна тромбодистрофія Бернара-Сульє».**

**Відповіді на тестові завдання: 1 - В, 2 - Е, 3 - D, 4 – А, 5 - D, 6 - С.**

**Методичні вказівки склав: асистент кафедри, к.мед.н.**

**Кудря І.П.**

