**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

***Кафедра госпитальной терапии №1***

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ**

**Учебно-методическое пособие**

**Под общей редакцией Л.А. Панченковой**

**Москва 2018**

Рецензент:

**Попова Е.Н**- д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФППО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

**Составители:**

**Панченкова Людмила Александровна** (ред.), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Майчук Елена Юрьевна,** д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Мартынов Анатолий Иванович,** д.м.н., академик, проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Хамидова Хадижат Ахмедовна,** к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Юркова Татьяна Евгеньевна,** к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Воеводина Ирина Викторовна,** д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Макарова Ирина Анатольевна,** д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Дифференциальная диагностика анемий /сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Х.А. Хамидова, Т.Е. Юркова, И.В. Воеводина, И.А. Макарова; под ред. Л.А. Панченковой; МГМСУ.- М.:РИО МГМСУ, 2018.- 38 с.: илл.

В учебно-методическом пособии подробно изложены классификация анемий, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики анемического синдрома, современные подходы к лечению анемий. Пособие содержит план работы на практическом занятии, вопросы для подготовки к занятию, алгоритм обоснования клинического диагноза; включены итоговые тестовые задания, предназначенные для самостоятельной оценки знаний студентами.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с рабочей учебной программой по дисциплине «Госпитальная терапия», утвержденной в 2008 г. в Московском Государственном медико-стоматологическом университете на основе примерных учебных программ Минздравсоцразвития РФ и Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности «060101-Лечебное дело».

Пособие предназначено преподавателям и студентам медицинских вузов, а также клиническим ординаторам и интернам.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом МГМСУ ( от 23.05.2018г.)

**© МГМСУ, 2018**

**©** Панченкова Л.А. (ред.), Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Хамидова Х.А., Юркова Т.Е., Воеводина И.В., Макарова И.А. 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Теоретические основы темы 4
2. Мотивационная характеристика темы 22
3. Этапы диагностического поиска 23
4. Тестовые задания 30
5. Литература 36
6. Приложения 37
7. ***Теоретические основы темы. Дифференциальная диагностика анемий***

* Анемия – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в единице объема крови

ЖДА и анемии при хронических заболеваниях:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Железодефицитная анемия | Анемия при хронических заболеваниех |
| Ферритин | Снижен | Повышено / Норма |
| Железо | Снижено | Снижено |
| ЖСС | Повышена | Снижена |
| Насыщение трансферина | Снижено | Снижено |
| Растворимые рецепторы трансферина | Повышены | Снижены / норма |

***Критерии анемии (ВОЗ):***

*для мужчин:*

* *уровень гемоглобина <130 г/л*
* *гематокрит менее 39%;*

*для женщин:*

* *уровень гемоглобина <120 г/л*
* *гематокрит менее 36%;*

*для беременных женщин:*

* *уровень гемоглобина <110 г/л*

***Клинико-патогенетическая классификация анемий:****классификация D.Natan; F.Oski, 2003 г.*

I. Анемии, обусловленные острой кровопотерей

II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза

III. Анемии, возникающие вследствие повышенной деструкции эритроцитов.

IV. Анемии, развивающиеся в результате сочетанных причин;

*Анемии у пожилых*

* ↓средний уровень гемоглобина
* Не “возрастная норма”
* Симптомы “завуалированы” соматической патологией
* ферритин<45 мкг/л= дефицит Fe
* ↓ Fe и трансферрин – при другой патологии
* Кровопотеря через ЖКТ
* В12 – чаще пернициозная
* Анемия хронических заболеваний часта

***II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза***

1. **За счёт нарушенного созревания (микроцитарные**):

* Железодефицитные;
* Нарушение транспорта железа;
* Нарушение утилизации железа;
* Нарушение реутилизации железа;

2) **За счет нарушения дифференцировки эритроцитов;**

* А/гипопластическая анемия (врожденная, приобрет.)
* Дизэритропоэтические анемии;

3) **За счет нарушения пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза (макроцитарные);**

* В12-дефицитные;
* Фолиево-дефицитные;

***III. Анемии, возникающие в следствие повышенной деструкции эритроцитов***

1. ***Приобретенный гемолиз (неэритроцитарные причины):***

* Аутоиммунный;
* Неиммунный (яды, медикаменты, и др.)
* Травматический (искусственные клапаны, гемодиализ);
* Клональный (ПНГ);

2) ***Гемолиз, обусловленный аномалиями эритроцитов:***

* Мембранопатии;
* Ферментопатии;
* Гемоглобинопатии;

3) ***Гиперспленизм – внутриклеточный гемолиз***

***(сначала снижается уровень тромбоцитов, анемия развивается позже);***

***Клиническая картина анемии:***

1. Анемический синдром

2. Синдром гемолиза;

3. Синдром неэффективного эритропоэза;

4. Синдром дизэритропоэза;

5. Синдром сидеропении;

6. Синдром гиперспленизма;

7. Синдром перегрузки железом;

***Анемический синдром***

* Проявления зависят от глубины анемии и скорости ее развития;
* Слабость; утомляемость;
* Снижение, извращение аппетита;
* Одышка; сердцебиение;
* Головокружение;
* Шум в ушах, мелькание «мушек»;
* Обмороки;
* Утяжеление приступов стенокардии;

***Синдром гемолиза;***

* Причины: дефекты оболочки эритроцитов; деструкция антителами; внутриклеточная деструкция; неиммунное повреждение
* Клиника: желтушное окрашивание склер, кожи, тёмная моча, увеличение печени и селезенки;
* Лаборатория: возможно снижение НЬ и эритроцитов, увеличение СОЭ; ретикулоцитоз, повышение непрямого билирубина и ЛДГ (4-5), уробилиноген в моче,стеркобилин в кале;
* Миелограмма: раздражение эритроидного ростка

***Синдром неэффективного эритропоэза***

* состояние, при котором активность костного мозга увеличена, но выход созревших эритроцитов в кровь снижен из-за повышенного разрушения в костном мозге эритробластов.

Клинические ситуации :

* тяжелая анемия вне зависимости от причин;
* анемия при хронических болезнях;
* некоторые формы наследственных анемий;
* Клональные анемии (ПНГ, МДС)

Симптомы: возможно развитие костных деформаций при длительном существовании вследствие расширения плацдарма кроветворения

***Синдром дизэритропоэза***

* Морфологические признаки нарушенного созревания эритроцитов в костном мозге, косвенное указание на существующий неэффективный эритропоэз (многоядерные эритробласты, дольчатые ядра, хроматиновые мостики, кариорексис).

Клинические ситуации: МДС, тяжелые формы любых анемий, мегалобластные анемии, талассемия, сидеробластные анемии;

Клиника: нетяжелый гемолиз, сопутствующий другим признакам анемии

***Синдром сидеропении и состояние латентного дефицита железа***

* Дистофия кожи и её придатков;
* Извращение вкуса и обоняния;
* Мышечная гипотония (недержание мочи);
* Мышечные боли,
* Снижение внимания;
* Ухудшение памяти и т.д.

***Синдром гиперспленизма***

* Сочетание увеличенных размеров селезенки с повышенной клеточностью костного мозга и цитопеническим состоянием периферической крови.

***Клинические ситуации:***

* Венозный застой, внепеченочная портальная гипертензия;
* Клеточная инфильтрация селезенки при опухолевых процессах и лимфопролиферативных состояниях;
* Саркоидоз;
* Амилоидоз;
* Экстрамедуллярное кроветворение;
* Болезнь Гоше;
* Инфекции (СМВ, токсоплазмоз) и др.

***Синдром перегрузки железом;***

Причины:

* Повышенное всасывание;
* Дополнительное введение;
* Трансфузии эр.массы;
* Образование железа при усиленной гибели клеток;

Последствия: гемосидероз внутренних органов

***Основы лабораторной диагностики анемий***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***RBC*** | ***Red Blood Cells*** | ***Количество эритроцитов*** |
| ***Hb*** | Hemoglobin | Гемоглобин |
| ***Ht*** | Hematocrit | Гематокрит |
| ***MCV*** | Mean Cell Volume | Средний объём эритроцита |
| ***MCH*** | Mean Corpuscular Hemoglobin | Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците |
| ***MCHC*** | Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration | Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах |
| ***CHCH\**** | Mean Cellular Hemoglobin Concentration | Средняя клеточная концентрация гемоглобина |
| ***RDW*** | Red Distribution Width | Ширина распределения эритроцитов по объёму |
| ***HDW\**** | Hemoglobin Distribution Width | Ширина распределения эритроцитов по концентрации гемоглобина |

* Анизоцитоз – увеличение доли эритроцитов разного размера в мазке крови. Этот показатель характеризуется RDW;
* Микроциты – эритроциты, чей диаметр при подсчете в мазке, менее 6,5 мкм;
* Шизоциты – эритроциты диаметром менее 3 мкм, а также обломки эритроцитов;
* Макроциты – большие эритроциты диаметром более 8 мкм, с сохраненным просветлением в центре;
* Мегалоциты – гигантские эритроциты диаметром более 12 мкм без просветления в центре.
* Пойкилоцитоз – увеличение количества эритроцитов различной формы в мазке крови.

Имеют дифференциально-диагностическое значение:

* Сфероциты, овалоциты, стоматоциты,

серповидные клетки

Определяются при широком спектре патологии:

* Мишеневидные эритроциты, акантоциты, дакриоциты, шизоциты, эхиноциты

***Нормальные показатели гемограммы***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Показатель*** | ***Мужчины*** | ***Женщины*** |
| ***Гемоглобин г/л*** | ***130-160*** | ***120-140*** |
| ***Эритроциты млн/мкл*** | ***4,0 - 5,1*** | ***3,7 – 4,7*** |
| ***Гематокрит %*** | ***40 - 48*** | ***36 - 42*** |
| ***Цветовой показатель, ед.*** | ***0,86 – 1,05*** | ***0,86 – 1,05*** |
| ***MCV, фл*** | ***80 - 95*** | ***80 – 95*** |
| ***MCH, пг*** | ***25 - 33*** | ***25 – 33*** |
| ***МСНС, г/л*** | ***30 - 38*** | ***30 – 38*** |
| ***RDW, %*** | ***11,5 – 14,5*** | ***11,5 – 14,5*** |
| ***Ретикулоциты, \*/оо*** | ***2 - 15*** | ***2 - 15*** |

***Расчет эритроцитарных индексов***

* Ht (л/л; %) = RBC x MCV
* MCV (фл) = Ht (л/л) х 1000/RBC x 10
* MCH ((пг) = Нb (г/л) / RBC x 10
* MCHC (г/л) = Hb (г/л) / Ht (л/л)
* RDW (%) = SD / MCV x 100

Где SD – стандартное отклонение

* ЦП = 3хHb/RBC\*

\* 3 первые цифры показателя RBC

***Возможные причины ложно заниженных результатов***

|  |  |
| --- | --- |
| Ht | ***Микроцитоз, гемолиз in vitro; аутоагглютинины*** |
| RBC | ***Холодовые агглютинины; тромбообразование;*** |
| MCV | ***гемолиз in vitro; фрагментация эритроцитов*** |
| MCH |  |
| MCHC | ***WBC > 50 тыс/мл*** |
| WBC | ***WBC > 70 тыс/мл*** |
| Plt | ***Наличие тромбоцитарных агглютининов, использование гепарина*** |

***Наличие тромбоцитарных агглютининов, использование гепарина***

|  |  |
| --- | --- |
| Ht | Криопротеины, гигантские тромбоциты,  WBC > 50 тыс/мл; гипергликемия |
| RBC | WBC > 50 тыс/мл  Гиперлипидемия |
| MCV | WBC > 50 тыс/мл, аутоагглютинины, ретикулоцитоз, диабетический кетоацидоз; гиперлипидемия, отравление метанолом |
| MCH | WBC > 50 тыс/мл, холодовые агглютинины; гемолиз in vivo; моноклональные протеины в крови; липидемия; гипергликемия; высокая концентрация гепарина |
| MCHC | холодовые агглютинины; гемолиз in vivo; аутоагглютинины; высокая липидемия; высокая концентрация гепарина, нарушения калибровки прибора |
| WBC | Наличие криоглобулинов, агрегация тромбоцитов, присутствие ядерных красных клеток |
| Plt | Наличие микроцитарных форм эритроцитов |

***Оценка тяжести анемии***

* Лёгкой степени Hb 110 – 90 г/л
* Средней степени Hb 90 – 70 г/л
* Тяжелая анемия Hb < 70 г/л

***Морфологические варианты анемии***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроцитарная | Нормоцитарная | Макроцитарная |
| MCV < 75 фл | MCV 75-95 фл | MCV > 95 фл |
| Гипохромная | Нормохромная | Гиперхромная |
| MCH < 24 пг | MCH 24-34 фл | МCH > 34 пг |
| MCHC < 30 г/л | MCHC 30-38 г/л | MCHC > 38 г/л |

***Дифференциальный диагноз анемий***

***Дифференциальный диагноз анемии в зависимости от количества ретикулоцитов***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Повышение числа ретикулоцитов*** | ***Понижение числа ретикулоцитов*** |
| ***Регенераторные анемии***  ***Rt = 1,5-5%*** | ***Гипо/арегенераторные анемии Rt < 0,5%***  ***Ретикулоцитоз не соответствует тяжести анемии*** |
| ***Гиперрегенераторные анемии Rt > 5%*** |
| * Мембранопатии эритроцитов; * Ферментопатии эритроцитов; * Гемоглобинопатии; * Промежуточная форма талассемии; * ТМАГА; * АИГА | * В12/фолиево-дефицитная анемия; * Апластическая анемия; * ЖДА 3 степени; * ВДА; * Большая форма талассемии; * СБА; * ПНГ |

***Анемия, обусловленная острой кровопотерей. Острая постгеморрагическая анемия***

***Стадии:***

***1)рефлекторно-сосудистая компенсация***

***Первые сутки – лейкоцитоз (20 тыс/мл) с нейтрофильным сдвигом; гипертромбоцитоз (до 1 млн/мл).***

***2) гидремическая компенсация – снижение НЬ, Ht и эритроцитов, возможен гемолиз, азотемия;***

***3) костномозговая компенсация: повышение Эпо, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге, ретикулоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, нормобластоз***

***Железодефицитная анемия (ЖДА)***

Полиэтиологичное заболевание, развивающееся в результате снижения общего количества железа в организме и характеризующееся прогрессирующим микроцитозом и гипохромией эритроцитов.

*Морфологическая характеристика эритроцитов при ЖДА*

*Микроцитарная*

MCV < 75 фл

*Гипохромная*

MCH < 24 пг

MCHC < 30 г/л

*Нормо- или гипорегенераторная*

Rt 0,5 – 1 %

Возможен тромбоцитоз на ранних этапах

***Синдром сидеропении и состояние латентного дефицита железа***

* Дистофия кожи и её придатков;
* Извращение вкуса и обоняния;
* Мышечная гипотония (недержание мочи);
* Мышечные боли,
* Снижение внимания;

Ухудшение памяти и т.д

***Наиболее частые причины ЖДА***

* Алиментарный дефицит железа (диеты, вегетарианство, недоедание);
* Повышение потребности в железе (частые роды, многоплодная беременность; лактация; быстрый рост; интенсивные занятия спортом; недоношенность);
* Кровопотеря (носовые кровотечения, диафрагмальная грыжа; дивертикул, полип или опухоль ЖКТ; метроррагии; синдром Гудпасчера);
* Снижение абсорбции (мальабсорбция; воспалительные процессы в кишечнике; ахлоргидрия; гастрэктомия)

***Показатели обмена железа при ЖДА***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Сывороточное железо*** | СЖ | 12,5-30 нг/мл; | ↓↓ |
| ***Общая железосвязывающая способность сыворотки*** | ОЖСС | 45-62,2  мкмоль/л | > 60 мкмоль/л |
| ***Ферритин сыворотки*** |  | 30 – 300 нг/мл | ↓↓↓ |
| ***Насыщение трансферрина железом*** | НТЖ | 25 – 45 % | ↓↓ |
| ***Растворимые трансфериновые рецепторы*** | рТФР |  | ↑ |

***Принципы лечения железодефицитной анемии***

* Устранение причины железодефицита, если это возможно;
* Препараты железа, доза которых рассчитывается исходя из содержания атомарного железа: 200-300 мг железа в сутки за 3 приёма натощак;
* Первые 3 дня – 50% дозы;
* Контроль лабораторных показателей через 7-10 дней (Rt) и каждый месяц (СЖ, ФС);
* Прием поддерживающей дозы после нормализации показателей;
* Общая продолжительность лечения 4-6 месяцев.

***Некоторые препараты для лечения ЖДА***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Гемофер*** | Сульфат железа | Драже | 105 мг |
| ***Актиферрин*** | Сульфат железа+серин | Капсулы | 34,5 мг |
| ***Мальтофер-Фол*** | Гидроокись железа+фолиевая кислота | Таблетки | 100 мг |
| ***Тотема*** | Глюконат железа и микроэлементы | Питьевой раствор | 50 мг |
| ***Феррум-Лек*** | Гидроокись железа | Таблетки | 100мг |
| ***Ферроплекс*** | Сульфат железа + аскорбиновая кислота | Драже | 10 мг |
| ***Тардиферон*** | Сульфан железа + аскорбиновая кислота | Таблетки | 51 мг |

***Передозировка препаратов железа***

* ***Клиника:*** боли в эпигастрии, тошнота, кровавая рвота, диарея, загруженность, бледность, цианоз, судороги, кома, анурия, возможна смерть через 3-5 дней;
* ***Лабораторные показатели:*** метаболический ацидоз, лейкоцитоз;
* ***Аутопсия:*** некрозы почек и печени через 2 дня

***Лечение:*** вызвать рвоту, промыть желудок, дать выпить молоко или сорбент,

госпитализация: в/в инфузия десферала (дефероксамин).

***Анемии при хронических заболеваниях***

* Вторичные состояния, развивающиеся при длительно текущих инфекционных, воспалительных, системных и онкологических заболеваниях и сопровождающиеся сниженной продукцией эритроцитов и нарушенной реутилизацией железа.

***Нозологические формы, сопровождающиеся развитием анемией***

1. Инфекции (туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, эндокардиты, бруцеллёз);
2. Злокачественные опухоли;
3. Системные заболевания соединительной ткани (РА, СКВ);
4. Хронические заболевания печени, кишечника;
5. Болезни почек, сопровождающиеся ХПН

***Патогенез анемии при хронических заболеваниях***

1) Нарушение метаболизма железа;

2) Супрессия эритропоэза;

3) Неадекватная продукция Эпо;

4) Гемолитический процесс;

***Принципы коррекции анемии при хронических заболеваниях***

* Лечение основного заболевания;
* Назначение эритропоэтина (150-500 МЕ/кг 2-3 раза в неделю);
* Трансфузии эритроцитарной массы;
* Назначение витаминов группы В;

***Мегалобластные анемии***

* Группа заболеваний, характеризующаяся специфическими изменениями клеток крови и костного мозга в результате нарушения синтеза ДНК, вызванного недостатком витамина В12 (болезнь Аддисона-Бирмера, пернициозная анемия) или фолиевой кислоты

*Морфологическая характеристика эритроцитов при МБА*

***Макроцитарная*** MCV > 100 фл

***Гиперхромная*** MCH > 100 пг, MCHC > 36 г/л

***Гипорегенераторная*** Rt < 0,5 %

***Возможно:*** Лейкопения, сдвиг «вправо», гиперсегментация ядер нейтрофилов, умеренная тромбоцитопения.

***Основные причины развития мегалобластной анемии***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***Дефицит витамина В12*** | ***Дефицит фолиевой кислоты*** |
| ***Неадекватное поступление*** | Строгая вегетарианская диета  (редко) | Недостаточное питание  Быстрый рост  Гемодиализ  Недоношенность  Вскармливание козьим молоком |
| ***Увеличенная потребность*** | Беременность  Лактация | Острые инфекции  Ранний возраст  Хрон. гемолиз  Беременность  Лактация  Целиакия |
| ***Нарушения абсорбции*** | Врожд.дефицит внутреннего фактора Кастла  Гастрэктомия  С.Золлингера-Эллисона  Панкреатит  Болезнь Крона  Резекция кишечника  Глисты и др. | Заболевания тощей кишки  амилоидоз  Алкоголизм  Лимфома, целиакия  Дефицит дигидрофолатредуктазы  Другие нарушения метаболизма фолатов |

***Лекарственные препараты, приём которых приводит к развитию мегалобластной анемии***

* Ингибиторы дегидрофолатредуктазы

(метотрексат; сульфасалазин; аминоптерин; прогуанил; триметоприм; триамтерен);

* Антиметаболиты (6-меркаптопурин; 6-тиогуанин; азатиоприн; ацикловир; 5-фторурацил; зидовудин);
* Ингибиторы редуктазы РНК (цитозар; гидроксимочевина);
* Антиконвульсанты (дифенил; фенобарбитал);
* КОК
* Другие (метформин; неомицин; колхицин)

***Клиническая картина:***

1. Анемический синдром;

2. Желудочно-кишечные нарушения

(анорексия, глоссит, снижение секреции в желудке);

3. Неврологические симптомы (В12)

(парестезии, гипорефлексия, нарушения походки и др.)

4. Синдром неэффективного эритропоэза;

5. Синдром дизэритропоэза;

***Принципы лечения мегалобластной анемии.***

* Полноценное питание; дегельминтизация;
* Витамин В12 (цианкобаламин) 200-400 мкг 1 раз в сутки в/м 4-5 недель;
* Динамика лабораторных показателей: ретикулоцитарный криз на 5-8 день;
* Пожизненные поддерживающие дозы витамина В12 (200-400 мкг в месяц);
* Эритроцитарная масса по жизненным показаниям;
* Фолиевая кислота: 5-10мг/сутки в течение 3-4 месяцев. Приём поддерживающих доз.

***Гемолитические анемии***

**Гемолитическая анемия (ГА)** – это состояние, характеризующееся укорочением продолжительности жизни эритроцитов и повышенным разрушением эритроцитов, не компенсируемое деятельностью костного мозга. Она является проявлением многих заболеваний с различной этиологией и патогенезом.

Основным патологическим процессом, объединяющим эти заболевания в одну группу, является повышенный гемолиз. Гемолиз может происходить внутриклеточно (в макрофагах селезенки), так и непосредственно в сосудах (внутрисосудистый). В норме продолжительность жизни эритроцита составляет 100-120дней, а при ГА она сокращается до 12-14 дней.

ГА имеют общие характерные клинико-лабораторные проявления, обусловленные синдромом гемолиза.

***Диагностические критерии синдрома гемолиза:***

1. Желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом. Цвет кожи лимонно-желтый с одновременным наличием бледности.
2. Нормохромная анемия (ЦП – 0.85-1.05). Исключение составляют талассемии (ГА, связанные с нарушением синтеза глобина) и эритропоэтическая протопорфирия (гемолиз связан с избыточным синтезом порфиринов). При этих заболеваниях развивается гипохромная анемия.
3. Выраженный ретикулоцитоз периферической крови.
4. Наличие в анализе периферической крови ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов).
5. Раздражение эритроидного ростка в стернальном пунктате (увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге выше 25%).
6. Повышение содержания в крови неконьюгированного (непрямого) билирубина.
7. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), протекающей с внутрисосудистым гемолизом, и при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии (вариант аутоиммунной гемолитической анемии АИГА) появляется черный цвет мочи, что обусловлено наличием в ней гемоглобина и /или гемосидерина.
8. Темный цвет кала за счет увеличенного в нем содержания стеркобилина.
9. Повышение содержания в крови свободного гемоглобина (при формах ГА с внутрисосудистым гемолизом).
10. Увеличение селезенки (при формах ГА с внутриклеточным гемолизом)
11. Укорочение длительности жизни эритроцитов. Определяется с помощью пробы с радиоактивным хромом.
12. Увеличение содержания железа в сыворотке крови.

**Классификация.**

ГА делятся на 2 большие группы – наследственные и приобретенные.

***К наследственным гемолитическим анемиям относят:***

1. связанные с нарушением мембраны эритроцитов (наследственный сфероцитоз, или болезнь Минковского-Шоффара; овалоцитоз; стоматоцитоз);
2. связанные с нарушением активности ферментов в эритроцитах (энзимодефицитные);
3. связанные с нарушением структуры или синтеза цепей глобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия и др.).

Во всех случаях имеется дефект мембраны или содержимого эритроцитов.

***К приобретенным гемолитическим анемиям относят:***

1. связанные с воздействием антител (изоиммунные, аутоиммунные);
2. связанные с изменением структуры мембраны эритроцитов вследствие соматической мутации (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, или болезнь Маркиафавы-Микели);
3. связанные с механическим повреждением мембраны эритроцита ( протезы клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия);
4. обусловленные химическими повреждениями эритроцитов (гемолитические яды, свинец, тяжелые металлы, органические кислоты);
5. обусловленные недостатком витамина Е;
6. связанные с воздействием паразитов (малярия).

***По течению различают***

Острые гемолитические кризы с внутрисосудистым разрушением эритроцитов, освобождением свободного гемоглобина и гемоглобинурией.

Хронические формы с внутриклеточным гемолизом и возможными периодическими кризами.

Гемолитическая анемия – обычно нормохромная, микронормоцитарная,

**Врожденные ГА.**

***Наследственный микросфероцитоз*** (болезнь Минковского-Шоффара) – заболевание, в основе которого лежит дефект белков мембраны эритроцитов - спектрина, а также анкирина, протеина3 и др., что приводит к изменению формы эритроцитов- микросфероцитозу; указанные наследственные дефекты мембраны эритроцитов приводят к выраженному повышению ее проницаемости для ионов натрия и поступлению в эритроциты воды. Эритроциты теряют свою двояковогнутую форму, уменьшается их объём, они приобретают форму шара (микросфероциты). Такие эритроциты теряют способность к деформации при прохождении в узких местах сосудистой системы селезенки, имеющей малый просвет (2-3 микрона, эритроцит имеет диаметр 6-7 микрон), легко разрушаются. Клиническое течение заболевания складывается из периодов обострения и ремиссии.

В периоде обострения больные жалуются на слабость, утомляемость, головокружение, шум в голове, отмечается желтушность кожи и склер, боли в левом подреберье (увеличенная селезенка) и в правом подреберье (калькулезный холецистит); периодическое потемнение мочи, часто обнаруживаются трофические язвы голени. В периоде ремиссии самочувствие больных удовлетворительное, жалоб нет, обычно отсутствуют желтуха и анемия, селезенка, как правило, увеличена. По образному выражению Шоффара, такие больные «более желтушны, чем больны».

Наследственная микросфероцитарная анемия может осложняться гемолитическими кризами, которые проявляются резким обострением симптоматики заболевания в связи с выраженным усилением гемолиза.

***Наследственный микросфероцитоз*** («генетические стигмы»)

* «Башенный череп»
* Высокое «готическое» небо
* Западение переносицы
* Зубные аномалии
* Синдактилия, полидактилия
* Микрофтальмия
* Гетерохромия радужной оболочки

***Диагностические критерии наследственного микросфероцитоза:***

1. желтуха;
2. спленомегалия;
3. анемия (нормохромная);
4. ретикулоцитоз в периферической крови;
5. микросфероцитоз эритроцитов;
6. снижение осмотической резистентности эритроцитов до 0.7%-0.4%

(в норме – min 0.48-0.46%; max 0.32-0.30%);

1. повышение содержания железа в крови;
2. генетические стигмы (соматические аномалии);
3. гиперплазия красного кроветворного ростка костного мозга;
4. эффективность спленэктомии

***Энзимодефицитные ГА***

* Самой распространенной формой энзимодефицитной ГА является анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Основным фактором, вызывающим гемолиз эритроцитов у больных с недостаточностью Г-6-ФД, обычно является прием определенных лекарственных препаратов (противомалярийные средства хинолинового ряда, сульфаниламиды, антибиотики, цитостатики, противотуберкулезные препараты, нестероидные противовоспалительные средства), стимулирующих перекисное окисление липидов в мембране эритроцитов и вызывающих образование свободнорадикальных соединений и окислительное денатурирование гемоглобина и белков мембраны а также, употребление в пищу конских бобов, инфекции (ОРЗ, вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, сепсис и др.), диабетический кетоацидоз, уремия.

В нормальных эритроцитах, содержащих достаточное количество Г-6-ФД, образуется оптимальное количество глутатиона, который способствует разрушению перекисных соединений. При дефиците Г-6-ФД антиоксидантные механизмы нарушены.

***Диагностическими признаками гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФД являются***:

1. этническая принадлежность;
2. внутрисосудистый гемолиз (кризы с темной мочой и желтухой через 2-3 дня после приема медикамента);
3. анемия нормохромного типа;
4. макроцитоз;
5. тельца Гейнца;
6. уменьшение содержания Г-6-ФД в эритроцитах.

***Гемоглобинопатии.***

К гемоглобинопатиям относят серповидно-клеточную анемию и талассемию.

***Серповидно-клеточная анемия*** (СКА)***-*** наследственная гемолитическая анемия, характеризующаяся образованием аномального гемоглобина S и способностью эритроцитов принимать серповидную форму. Основной генетический дефект при СКА заключается в точечной мутации аутосомного гена β-полипетидной цепи, вследствие чего происходит замена валина на глутаминовую кислоту в 6 положении этой цепи. В результате появляется аномальный гемоглобин S, который имеет значительно сниженную растворимость, способен к полимеризации и отложению в виде нитей. ***Диагностические критерии СКА:***

1. этническая принадлежность;
2. тромбозы сосудов;

3) гемолитические кризы;

4) своеобразная (серповидная) форма эритроцитов, выявляемая с

помощью пробы с метабисульфитом натрия и исследования крови

после наложения жгута на палец;

1. выявление HbS с помощью электрофореза гемоглобина.

***Талассемии*** – наследственные ГА, обусловленные нарушением синтеза полипептидных цепей глобина вследствие дефекта генов, кодирующих синтез гемоглобина. Может быть нарушен синтез различных цепей глобина, в связи с чем различают α - талассемию, β -талассемию и γ-талассемию; возможно сочетание нарушения синтеза различных цепей.

***β – талассемия*** - наиболее часто встречающаяся форма талассемии, характеризующаяся снижением или полным прекращением синтеза β- полипептидных цепей. Различают гомозиготную β –талассемию (большая талассемия, болезнь Кули) и гетерозиготную формы β- талассемии (малая талассемия)

В общем анализе крови при β- талассемии определяются:

- выраженная гипохромная анемия;

- анизоцитоз эритроцитов, присутствие микроцитов, мишеневидных

эритроцитов, базофильная зернистость эритроцитов.

При электрофорезе гемоглобина при β- талассемии отмечается повышение содержания в эритроцитах HbF и HbA2. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена.

***Приобретенные ГА.***

* Иммунные гемолитические анемии
* Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы –Микели)
* Лекарственные гемолитические анемии
* Травматические и микроангиопатические гемолитические анемии (маршевая гемоглобинурия и др.)
* Анемии, обусловленные влиянием гемолитических ядов, химических веществ, бактериальных токсинов

***Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)***- приобретенная ГА, обусловленная дефектом мембраны эритроцитов, характеризующаяся внутрисосудистым комплемент-зависимым гемолизом и пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

В основе заболевания лежит выработка патологического клона эритроцитов с патологической чувствительностью к различным патологическим агентам (таким веществам, как тромбин, комплемент, снижение рН крови и др.). Предполагается, что заболевание является результатом соматической мутации на уровне клетки-предшественницы миелопоэза, что и приводит к выработке патологического клона эритроцитов, оболочка которых дефектна.

Больные жалуются на слабость, головокружения, одышку, сердцебиения. Характерным признаком являются боли в животе различной локализации и интенсивности, наблюдающиеся, как правило, в период криза и связанные с капиллярными тромбозами мезентериальных сосудов. Нередко отмечаются тромбозы периферических сосудов, чаще в венах верхних и нижних конечностей, а также других сосудов (мозговых, селезеночных, почечных). Типичным признаком заболевания является появление мочи черного света, обусловленного выделением с мочой гемосидерина и гемоглобина. Нередко гемоглобинурия имеет место в ночное время (пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Этот феномен объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, активацией пропердина и других факторов, усиливающих гемолиз. Гемоглобинурия не является обязательным симптомом заболевания.

В общем анализе крови выявляются анемия, лейкопения за счет нейтропении, относительный лимфоцитоз, довольно часто обнаруживается тромбоцитопения. Важное диагностическое значение имеет микроскопирование осадка мочи с целью выявления гемосидеринурии и положительная бензидиновая проба с мочой. Гемосидеринурия у больных ПНГ наблюдается постоянно.

Среди лабораторных тестов в диагностике болезни Маркиафавы – Микели используются следующие тесты:

- кислотный тест Хема (гемолиз эритроцитов больного в подкисленной человеческой сыворотке);

- тест Кросби (усиление гемолиза под влиянием тромбина);

- сахарозный тест Хартмана (гемолиз эритроцитов больного в свежей донорской крови при добавлении сахарозы).

Наиболее часто встречающимся заболеванием среди приобретенных гемолитических анемий является ***аутоиммунная гемолитическая анемия*** (АИГА). При АИГА вырабатываются антитела к собственному антигену эритроцитов. Образующийся комплекс «эритроцит+АТ» поглощается макрофагами селезенки (внутриклеточный гемолиз). Аутоиммунные антитела также могут вырабатываться к тромбоцитам, вызывая тромбоцитопению.

Различают симптоматические и идиопатические аутоиммунные гемолитические анемии. Симптоматические аутоиммунные анемии наиболее часто встречаются при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, парапротеинемических гемобластозах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хронических гепатитах и циррозах печени.

В тех случаях, когда появление аутоантител не удается связать с каким-либо патологическим процессом, говорят об идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии, которая составляет около 50 % всех аутоиммунных анемий.

Самая частая форма АИГА – это ***АИГА с неполными тепловыми агглютининами.*** Неполные тепловые аутоантитела к эритроцитам относятся к классу IgG, имеют оптимум действия при температуре 37 град., являются неполными антителами; располагаясь на поверхности эритроцитов, они не приводят к их агглютинации. Этот вариант АИГА может развиваться в любом возрасте, чаще у женщин. Развернутая клиническая картина АИГА с неполными тепловыми агглютининами имеет следующие характерные проявления:

- желтуха (цвет кожи лимонно-желтый);

- анемический синдром (бледность, головокружение, одышка,

сердцебиения и др.);

- увеличение селезенки;

- увеличение печени;

- субфебрильная температура тела.

Диагностике АИГА с неполными тепловыми агглютининами способствуют ***диагностические критерии:***

1. наиболее частая встречаемость по сравнению с другими формами АИГА;
2. признаки ГА: нормохромная анемия с ретикулоцитозом, неконьюгированная гипербилирубинемия;
3. наличие в периферической крови микросфероцитов, снижение осмотической резистентности эритроцитов;
4. увеличение содержания в крови γ –глобулинов;
5. увеличение СОЭ;
6. положительная прямая проба Кумбса;
7. увеличение селезенки.

С помощью реакции Кумбса выявляются антиэритроцитарные антитела. Различают прямую и непрямую реакции Кумбса. Прямая проба Кумбса выявляет антиэритроцитарные антитела, фиксированные на эритроцитах больного, а непрямая определяет наличие антиэритроцитарных антител, которые находятся в свободном состоянии в плазме. Аутоантитела также обнаруживают с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы, которая во много раз чувствительнее пробы Кумбса.

***АИГА с холодовыми агглютининами*** («гемолитическая болезнь от охлаждения») обусловлена продукцией холодовых антител класса IgM к антигенам эритроцитов. Ведущим симптомом является повышенная чувствительность к холоду.

***Основными диагностическими критериями АИГА с холодовыми агглютининами являются***:

1. развитие заболевания преимущественно в пожилом возрасте;
2. плохая переносимость холода и появление анемии с ретикулоцитозом и синдрома гемолиза преимущественно в холодное время года;
3. наличие синдрома Рейно, холодовой крапивницы;
4. существенное увеличение СОЭ;
5. аутоагглютинация эритроцитов in vitro, возникающая при комнатной температуре, исчезающая при нагревании;
6. выявление в сыворотке крови полных холодовых агглютининов в высоком титре с помощью непрямой реакции Кумбса;
7. положительная провокационная проба с охлаждением.

Следует еще раз подчеркнуть, что анемия развивается или усиливается только в холодное время года и практически исчезает летом.

***Приобретенные гемолитические анемии***

***Острое течение Хроническое течение***

***Проба Кумбса Постоянная гемосидеринурия***

***ИГА ПНГ (Маркиафавы-Микели, проба Хема,***

***сахаразная проба)***

***Лимфома медикаменты***

***СКВ Допегит***

***Пенициллин***

***Хинидин***

***идиопатическая***

***Лечение***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Направление лечения*** | ***Методы, препараты*** | ***Показания*** |
| Устранение причины | Отмена «виновного» медикамента, предупреждение охлаждения.  Лечение лимфом, коллагенозов. | Энзимодефицитная ГА, иммуногемолитическая анемия с холодовыми антителами.  Симптоматическая АИГА. |
| Устранение спленогенного фактора | Спленэктомия | Частые кризы при наследственном сфероцитозе, гиперспленизме.  Отсутствие эффекта от консервативной терапии при гемоглобинопатиях, противопоказаниях для глюкокортикоидов. |
| Гемотрансфузии | Переливание отмытых эритроцитов | Кризы при ПНГ, энзимодефицитной ГА. При АИГА – только пожизненным показаниям. |
| Гипосенсибилизация | Преднизолон в дозе 60-80 мг в сутки до 10-5 мг | АИГА |
| Иммунодепрессанты | Циклофосфамид, метотрексат. | Резистентность к глюкокортикоидам при АИГА. |
| Антиоксиданты | Витамин Е | Кризы при энзимодефицитной анемии. ПНГ. |
| Восстановители глютатиона | Ксилит и рибофлавин | Кризы при энзимодефицитной анемии. |
| Антикоагулянты | Гепарин 5000 ЕД 2-3 раза в день. Антикоагулянты непрямого действия. | ПНГ. Серповидно-клеточная анемия. |

***Алгоритм лечения аутоиммунной гемолитической анемии***

*Аутоиммунная гемолитическая анеми*я

*Наличие фонового заболевания*

***есть нет***

*Глюкокортикоиды*

*Лечение основного заболевания*

***эффекта нет***

***эффект есть***

*Продолжить лечение*

*Спленэктомия*

***эффект есть эффекта нет***

*Рецидив после снижения дозы или отмены*

*Имуннодепресанты*

1. ***Мотивационная характеристика темы «Дифференциальная диагностика анемий».***

Знание темы необходимо для проведения и решения профессиональных задач по диагностике и лечению анемического синдрома, который является симптомом многих заболеваний или собственным заболеванием, что требует тщательного обследования больного. В ходе изучения темы необходимо повторить соответствующие разделы, патофизиологии, пропедевтики патологической анатомии, гематологии , что важно для проведения дифференциально-диагностического поиска и составление плана обследования и лечения.

***1) Цель занятия:***

*А) Студент должен уметь:*

1) Определить наличие анемии.

2) Дать гематологическую характеристику анемии.

3) Провести диагностический поиск при наличии других синдромов (кровотечение, желтуха, желудочно-кишечные расстройства, увеличение лимфоузлов, увеличение селезёнки, повышение температуры, панцитопении, истощение) или изолированной анемии.

4) На основании дополнительных методов исследования поставить нозологический и индивидуальный диагноз.

5) Определить тактику лечения больного.

*Б) Студент должен знать:*

1) Определение, классификацию анемий по И.А. Кассирскому, D.Natan, Focki (2003)

2) Этапы диагноза.

3) Диагностический поиск при наличии различных клинических синдромов.

4) Клинические проявления и лабораторные доказательства основных анемий в соответствии с классификацией.

5) Этапы диагностического поиска.

***2) Оснащение занятия:***

1) Больные с различными вариантами анемий.

2) Результаты лабораторных, инструментальных методов исследования, необходимых при наличии анемии.

3) Тестовый контроль исходного уровня. Клинические задачи.

***3) План проведения занятия:***

1) Введение, создание мотивации для изучения темы. (10 мин.)

2) Проведение контроля исходного уровня знаний ( тестовый контроль). (10 мин.)

3) Обсуждение вопросов (10 мин.)

4) Самостоятельная курация больных, в т.ч. тематических(60 мин.)

5) Клинический разбор по теме занятия ( или деловая игра)(60 мин.)

6) Обсуждение клинического разбора ( 10 мин.)

7) Решение клинических задач (10 мин.)

8) Заключение: подведение итогов (бально-рейтинговая система), задание на следующее занятие (10 мин.)

1. **Алгоритм дифференциального диагноза и лечения анемий**

**Цель занятия. Студенты должны уметь:**

**1.** определить наличие анемии;

**2.** дать гематологическую характеристику анемий;

**3.** провести диагностический поиск при наличии других синдромов (кровотечение, желтуха, желудочно-кишечные расстройства, увеличение лимфатических узлов или селезёнки, лихорадка, панцитопения, истощение) или изолированной анемии;

**4.** на основании дополнительных методов исследования поставить нозологический и индивидуальный диагноз;

**5**. определить тактику лечения больного.

**СОДЕРЖАНИЕ ЗАНЯТИЯ**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ. АНЕМИЯ-** состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина и ( или) эритроцитов в единице объёма крови.

**Классификация анемий по И.А.Кассирскому**

|  |  |
| --- | --- |
| **I.** Анемии вследствие кровопотерь | Постгеморрагические анемии, острые и хронические |
| **II**. Анемии вследствие нарушенного кровообразования |  |
| а) железодефицитные | Постгеморрагические, энтерогенные, беременность, сидероахрестические |
| Б) В12- и фолиеводефицитные | Идиопатическая анемия Аддисона-Бирмера и симптоматические В12-дефицитные анемии |
| В) гипо- и апластические | Токсические, карциноматоз |
| Г) метапластические | Лейкозы, карциноматоз |
| **III**. Анемии вследствие повышенного кроворазрушения | Гемолитические врожденные, приобретенные, острые, хронические |

**Этапы диагноза**

**1.*Установление наличия анемии на основании***

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;

- признаков гипоксического синдрома (слабость, утомляемость, головные боли, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, синдромы дистрофии миокарда);

- снижение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина.

***2. Гематологическая характеристика анемии по всем параметрам:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Варианты** | **Анемии** |
| Гемоглобин, г/л | < 130  < 100  < 70 | Легкая  Средней тяжести  тяжелая |
| Цветовой показатель | 0,8-1,0- нормохромные  < 0,7 - гипохромные  (МСН< 29+-2pg  >1,1 - гиперхромные  (МСН>29+-2pg | Острые постгеморрагические  Железонасыщенные  Ахрестические  Железодефицитные  Талассемия  В12-дефицитные  Печеночные |
| Размер и форма эритроцитов | Нормоцитарные  Микроцитарные  (МCV< 90+-7fl) Микросфероцитарные  Макроцитарные ( MCV>fl) | Острые постгеморрагические  Железодефицитные  Железонасыщенные  Ахрестические  Гемолитическая врожденная  В12-дефицитные  Печеночные |
| Содержание железа в сыворотке крови , мкмоль/л | >14  <14 | Железодифицитные  Гемолитические  Острые постгеморрагические  В12-дефицитные |
| По регенераторной способности костного мозга | Гиперрегенераторные  Регенераторные  Гипорегенераторные  Арегенераторные | Гемолитические  В12-дефицитные  Хронические постгеморрагические  Гипоапластические |

***Анемия и лихорадка неясного происхождения.***

Следует продумать следующие возможности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клинические особенности** | **Предположения** | **Подтверждение диагноза** |
| Порок сердца врожденный или приобретенный | Подострый инфекционный  эндокардит | Нефрит, спленомигалия,петехии, тромбоэболии, посев крови |
| Боли в костях, переломы, пртеинурия | Миеломная болезнь | Остеолиз (рентгенография),  Гиперпртеимения, М-градиент, белок Бенс-Джонса, миеломные клетки в костном мозге. |
| Макрогематурия без болей | Гипернефрома | Увеличение почки, УЗИ, данные урологического исследования. |
| Приступообразное течение ,  Рвоты, коллапс, олигоанурия,  Темная моча | Острая гемоглобинурия | Увеличение содержания свободного гемоглобина в плазме, гемоглобина и гемосидерина в моче, желтуха. |
| Некротические и септические проявления | Острая апластическая анемия с агранулоицитозом |  |

***Анемия на фоне патологии желудочно-кишечного тракта.***

Возможны два основных варианта.

Анемия гипохромная, железодефицитная, микроцитарная, гипорегенераторная может быть обусловлена чаще всего хроническими скрытыми кровопотерями при язвенной болезни, раке, язвенном колите или геморрое. Реже имеет место развитие анемии за счет снижения всасывания железа при хроническом энтерите, резекции тонкой кишки или глистной инвазии.

Анемия гиперхромная, макроцитарная, железонасыщенная, с лейко- и тромбоцитопенией характерна или для идиопатической анемии Аддисон-Бирмера, или для симптоматической В12-дефицитной анемии при раке желудка или гастрэктомии, энтерите, глистной инвазии.

В обоих случаях требуется учет клинической картины и проведение дополнительных методов исслндования: рентгено- и эндоскопия, анализы кала и,в неясных случаях, миелограмма, при возможности определение содержания витамина В12 и фолиевой кислоты в крови.

***Анемия и увеличение лимфатических узлов.*** При увеличении оного или только одной группы лимфоузлов следует думать либо о метастазе опухоли, либо о начальной стадии гемобластоза. При системном увеличении лимфоузлов и анемии без незрелых клеток в периферической крови предполагается лимфопрлиферативное заболевание: лимфома или алейкимический лейкоз. Требуются дополнительные исследования: онкологический поиск (рентгено- и эндоскопия), бипсия лимфоузла, пуекция грудины.

***Анемия и панцитопения.*** Возможные предположения:

-***гипоапластическая анемия*** доказывается наличием гипрцеллюлярного костного мозга без увеличения содержания бластных и плазматических клеток;

-***алейкемический лейкоз*** – увеличение содержания бластных клеток в костном мозге

-***миеломная болезнь*** – миеломные клетки в костном мозге более 15%, гиперпротеинемия, М-градиент, очаги остеолиза;

- ***злокачественное новобразование*** – онкологическое исследование;

- ***В12- дефицитная анемия-*** макроцитоз, гиперхромия, гиперсегментация ядер нейтрофилов, данные стернальной пункции;

- ***ночная пароксизмальная гемоглобинурия*** – признаки повышенного гемолиза, гемоглобин и гемосидерин в моче.

***Изолированная анемия*** ( то есть при отсутствии других синдромов и анамнестических указаний).

Необходимо прежде всего получить полный анализ крови (обычная гемограмма, ретикулоциты, тромбоциты, морфология эритроцитов), провести детальную гематологическую характеристику, а при анемии средней тяжести или тяжелой сделать пункцию грудины. На этой основе проводится полное клиническое и параклиническое исследование для исключения ***следующих заболеваний***

|  |  |
| --- | --- |
| **Заболевание** | **Дополнительные исследования** |
| Скрытые кровопотери | Анализ кала на кровь (повторно), рентгено -и эндоскопия, консультация отоларинголога, гинеколога |
| Скрытые формы( стадии) злокачественных новообразований | Полное онкологическое обследование, особенно поджелудочной железы, почек, кишечника |
| Алейкемические  гемоблстозы | Пункция грудины, трепанобиопсия |
| Гипоапластическая анемия | То же, анемия нормоцитарная, нормохромная, гипоарегенераторная, лейко- и тромбопения, резистентность к лечению. Уточняется форма- иммунная, неиммунная ( проба Кумбса) |

***Общие принципы лечения анеми***й

Основное правило: любая анемия независимо от степени тяжести подлежит лечению после установления ее причин.

***Основные направления лечения:***

- ликвидация кровопотерь;

- коррекция дефицита витамина В12 или фолиевой кислоты;

- заместительная гемотрансфузионная терапия;

- десенсибилизация при иммунных формах;

- общеукрепляющие средства;

- лечение основных заболеваний.

***Кровеостанавливающие мероприятия:***

***- местные:*** тампоны со свежей плазмой, тромбином, гемостатической губкой, адреналином – при наружных и носовых кровотечениях; надувной баллон, местная гипотермия – при кровотечении из варикозных вен пищевода; операция (перевязка сосуда, резекция или удаление органа) при отсутствии эффекта консервативных мероприятий;

***общие:*** переливание свежей крови, плазмы; пептон, желатин, витамин С, хлористый кальций – при всех кровотечениях; аминокапроновая кислота – при фибринолизе; протамина сульфат – при передозировке гепарина; витамин К при гипопротромбинемии; серотонин – при болезни Рандю- Ослера; переливание тромбоцитной массы – при тромбоцитопенических кровотечениях.

***2.Применение препаратов железа для устранения его дефицита:*** для перрорального приема: ферамид, ферроплекс, орфеорон, тардиферон, Ферронал – при всех формах железодефицитных и постгеморрагических анемий: обычно вначале по 2табл. 3 раза в день (тардиферон 1-2 табл. Вдень), при нормализации красной крови – поддерживающее лечение – по 1табл.1 раз в день; для парентерального введения феррум Лек – при непереносимости или неэффективности перроральных препаратов у больных с заболеваниями желудка, кишечника.

***3.Устранение дефицита факторов В12:*** назначение витамина В12 при всех формах маркоцитарных гиперхромных анемий, а также рекомбинатного человеческого эритропоэтина при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью.

***4. Устранение спленогенного фактора:*** спленэктомия при врожденных формах гемолитической анемии, болезни Верльгофа, апластической анемии ( иммунная форма с гемолитическим компонентом ).

***5. Заместительная гемотрансфузионная терапия:***

- переливания одногрупной цельной крови или эритроцитной массы при гипоапластической анемии, тяжелых гипорегенераторных, постгеморрагических анемиях;

- пересадка костного мозга при апластической анемии;

- переливание лейко- и тромбоцитной массы при апластической анемии , агранулоцитозе, тромбоцитопенической пурпуре;

***6. Десенсибилизирующая терапия:*** применение стероидных гормонов (преднизолон) при аутоиммунных формах гемолитических и гипопластических анемий, тромбоцитопенической пурпуре.

***7.*** ***Общеукрепляющая терапия,*** наиболее показанная припостгеморрагических и прочихжелезодефицитных анемиях, а также анемии Аддисона-Бирмера:

***-*** диета с повышенным содержанием полноценных белков, железа и витаминов;

***-*** препараты фосфора, стрихнина, мышьяка;

***-*** биогенные стимуляторы (экстракт алоэ, ФиБС, женьшень, пантокрин и др.); ***-*** санаторно-курортное лечение (при анемии легкой степени).

***8. Лечение основных заболеваний:*** инфекций, заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, глистных инвазий и др. Следует иметь ввиду, что достигнутое восстановление состава крови требует обычно поддерживающей терапии или повторных курсов под соответствующим контролем в условиях диспансерного наблюдения

***Клинический пример.***

Пациентка Б., 81 года поступила в отделение гематологии 24.02.11г.

***Диагноз:***

***Основной:*** Аутоиммунная гемолитическая анемия тяжелой степени. Гемолитическая желтуха. Циркуляторно-гипоксический синдром.

***Сопутствующий:*** ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст, 2 ст, высокого риска. Мерцательная аритмия , пароксизмальная форма. НК I ст.

***Жалобы:*** на общую слабость, головокружение, одышку в покое, желтушность кожи, потемнение мочи.

***Анамнез:*** Считает себя больной с начала августа 2010 г., когда после перенесенного психоэмоционального стресса появились и начали нарастать выше указанные жалобы.

В связи с развитием желтухи по СМП была доставлена в КИБ №3. Данных за инфекционную патологию выявлено не было. Были проведены ЭГДС, Rg-графия органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости. Больная была выписана 08.08.2010г.

13.08.2010г. в связи с нарастанием по интенсивности выше описанных жалоб по СМП доставлена в ГКБ №40. С диагнозом анемия неясной этиологии госпитализирована в отделение терапии. Была консультирована гематологом. С диагнозом гемолитическая анемия переведена в отделение гематологии для продолжения терапии.

В отделении гематологии ГКБ №40 на основании исследования костного мозга:

*Гистология костного мозга* (ГНЦ РАМН №51191/08 от 09.09.2010г.)

Заключение: Картина трепаната соответствует наблюдаемой при гемолитической анемии. Четких признаков лимфопролиферации не определяется.

Миелограмма от 25.08.2010г. Бласты 0%. Нормобласты 46,6%. Некоторые нормобласты с мегалобластным оттенком.

Также были проведены: колоноскопия, ЭГДС, Rg-органов грудной клетки – патологии не выявлено. Был установлен диагноз гемолитическая анемия. Больной проведена терапия преднизолоном с хорошим положительным эффектом в виде повышения уровня гемоглобина. Настоящая госпитализация обусловлена ухудшением состояния больной в течение нескольких дней, когда появились и начали нарастать вышеуказанные жалобы. Бригадой СМП госпитализирована в ГКБ №40 в отделение гематологии.

*Перенесенные заболевания:* ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 ст, 2 ст, высокого риска. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. НК I ст. ЖКБ.

Эпиданамнез, аллергоанамнез не отягощен.

*Гемотрансфузионный анамнез:* гемотрансфузии эритровзвеси дважды в течение предыдущей госпитализации в 2010 г. без реакций и осложнений.

Пенсионерка, не работает. Инвалид 2 группы по общему заболеванию.

***Объективно:***  Состояние средней тяжести. Положение активное, сознание ясное. Т 36,7 С. Телосложение нормостеническое. Кожа, слизистые оболочки бледные, иктеричные, чистые, нормальной влажности. Склеры иктеричные. Костно-мышечная система без видимой патологии. Лимфатические узлы не увеличены.

*Органы дыхания:* Перкуторно определяется ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 22 в мин.

*Сердечно-сосудистая система:* Область сердца не изменена, видимой пульсации сосудов шеи нет, верхушечный толчокзрительно не определяется, пальпаторно распологается в V м/р. Перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево +1,5 см, вправо +1,2 см, вверх III ребро. Тоны сердца приглушены, аритмичные – пароксизм мерцательной аритмии. Шумов нет. ЧСС 105 в мин, пульс 105 в мин. АД 110/70 мм рт.ст.

*Органы пищеварения:* Ротовая полость без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный.

*Мочевыделительная система:* Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с 2-х сторон. Мочеиспускание свободное. Дизурические явления отсутствуют.

*Нервная система:* Очаговая симптоматика отсутствует. Ориентирована в обстановке, времени и собственной личности правильно. Контактна, интеллект и память снижены.

***Результаты клинико-лабораторных исследований***

*Общий анализ крови от 25.02.11****:*** Нb 63 г/л, эритроциты 1,38 млн/мкл, анизохромия

Анизоцитоз ++ , полихроматофилия ++ , гематокрит 17,7 %, средний объем эритроцита 128,3 ( N 80 – 100) фл, ретикулоциты 664 %о, тромбоциты 241 тыс/мкл.

лейкоциты 13,80 тыс/мкл, лейкоцитарная формула: П-2, С -60, Э-0, Б-0, Л-29,5, М-8,5, СОЭ-67мм/ч.

*Морфология эритроцитов***.** Нормобласты 3 на 100L/

*Биохимический анализ крови от 25.02.11****:*** Общий белок 57,5 г/л, альбумин 44,4 г/л, глобулин 13,1 г/л, альбумино-глобулиновый коэффициент 3,4 ( 0,9 – 1,4) , мочевина 7,0 ммоль/л, креатинин 90,0 мкМ/л, мочевая кислота 556,0 мкМ/л, билирубин общий 132,2мкМ/л, прямой 32,2 мкМ/л, АЛТ 46 Ед/л, АСТ 38 Ед/л, ЩФ 72 Ед/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, железо 36,2 мкМ/л.

*Иммуногематология****.*** 0(I) группа крови, Rh (+) положительная, Kell положительная. Антиэритроцитарные антитела не найдены.

***25.11.11:*** Витамин В12 сыворотки 800 ( N 300 – 900 nг/мл). Витамин В12 эритроцитов 87 (N 60 – 300 nг/гНb). Фолаты сыворотки 10 ( N 4 – 14 нг/мл). Фолаты эритроцитов 1,0 ( N 5 – 35 нг/гНb)

*Общий анализ мочи от 25.02.11:*относительная плотность 1022, рН 5,0, белок 0,1, глюкозы, эритроцитов, лейкоцитов – нет, билирубин 8, уробилиноген 200.

*ЭКГ от 25.02.11:* Ритм – фибрилляция предсердий, тахиформа. ЧСС 150 в мин. Преходящая полная блокада правой ножки пучка Гиса. Отрицательная динамика в передней стенке левого желудочка.

*ЭКГ от 26.02.11:* Ритм синусовый 68 в мин, восстановление синусового ритма. Положительная динамика в передней стенке левого желудочка.

***Лечение***. Преднизолон 120 мг в/в кап, на 9 сутки 90 мг, на 13 сутки перевод на таблетки 30 мг. Затем снижение дозы по 5 мг в сутки, Аспаркам 1 таб х 3 раза в день, Вентер 1 таб х 3 раза в день, Омез 40 мг на ночь, Витамин В12 1000 гамм в/м, Фолиевая кислота 2 таб 3 раза, Поляризующая смесь с дигоксином 1,0 в/в кап для купирования пароксизма мерцательной аритмии, Гепарин 5000 ЕД х 4 раза в день п/к, гемотрансфузия отмытой эритроцитарной взвеси.

***Тестовые задания. Анемии.***

***Вариант 1***

**Выберите один правильный ответ**

**1. У больного 16 лет с желтухой активность печёночных ферментов не повышена, проба Кумбса отрицательная, осмотическая резистентность эритроцитов снижена. Форма эритроцитов:**

1) овалоциты;

2) макроциты;

3) сфероциты;

4 мишеневидные;

5) серповидные

**2. Диагноз железодефицитной анемии возможен в случае:**

1) повышенное отложение железа в костном мозге;

2) увеличение ферритина в крови;

3) макроцитоз эритроцитов;

4) эффект от лечения препаратами железа в течение 3-х месяцев;

5) микроцитоз и гипотрофия эритроцитов

**3. Больной 26 лет, в анамнезе язвенная болезнь 12 ПК, кожные покровы бледные, болезненность в эпигастрии, анализ крови: Hb -90 г/л, эритроциты-3.5 млн., ЦП-0.77, ретикулоциты-0.5%, билирубин-12 мкмоль/л, железо-4.5 мкмоль/л. Анализ кала на скрытую кровь положителен. Какой вариант анемии возможен:**

1) апаластическая;

2) гемолитическая;

3) острая постгеморрагическая;

4) хроническая постгеморрагическая;

5) В12-дефицитная

**4. Повышенный гемолиз характеризуется прежде всего:**

1) гаптоглобин сыворотки повышен;

2) ретикулоцитоз;

3) увеличение уровня ЛДГ сыворотки;

4) макроцитоз эритроцитов;

5) укорочение продолжительности жизни эритроцитов

**5. Гемоглобин 81 г/л, ЦП-1.2. Исследование:**

1) осмотическая резистентность эритроцитов;

2) уровень прямого и непрямого билирубина;

3) содержание железа сыворотки крови;

4) стернальная пункция;

5) определение резус-фактора

**6. Медикаменты могут вызвать гемолитическую анемию:**

1) эритромицин;

2) метилдопа;

3) аймалин;

4) аспирин;

5) витамин В12

**7. Больной 34 лет в течение 2-х недель принимал антибиотики по поводу ангины. В анализе крови снижение всех трёх ростков крови. Антибиотик:**

1) левомицитин;

2) гентамицин;

3) цефатоксим;

4) тетрациклин;

5) ампициллин

**8. Больная 25 лет принимала противомикробный препарат в течение 10 дней. При контрольном анализе крови – тромбоцитопения. Антибиотик:**

1) карбенициллин;

2) пенициллин;

3) левомицетин;

4) тетрациклин;

5) рифампицин

**9. Больной 37 лет лечился самостоятельно антибиотиком (какой не помнит). В биохимическом анализе крови выявлено повышение мочевины и креатинина. Антибиотик:**

1) гентамицин;

2) карбенициллин;

3) левомицетин;

4) цефазолин;

5) изониазид

**10. Возможная причина В12-дефицитной анемии:**

1) хронический холецистит;

2) терминальный илеит;

3) мочекаменная болезнь;

4) хронический панкреатит;

5) камни желчного пузыря

**11. Симптоматическая гемолитическая анемия может быть при:**

1) целиакия-СПРУ;

2) болезнь Крона;

3) хронический пиелонефрит;

4) меланома;

5) лимфаденит

**12. Больной 45 лет длительно принимал антибиотик. Через 3 недели появились эпиприпадки. Антибиотик:**

1) гентамицин;

2) стрептомицин;

3) пенициллин;

4) левомицитин

5) тетрациклин

**13. Наследственный сфероцитоз:**

1) дефицит железа;

2) основной дефект – микросфероциты;

3) увеличение печени;

4) отёки на ногах;

5) удлинение во времени гемолиза

**14. У больного 46 лет постоянные носовые кровотечения. Наблюдается у гематолога. Диагноз:**

1) гипопластическая анемия;

2) В12-дефицитная анемия;

3) болезнь Рандю-Ослера;

4) острый лецкоз;

5) хронически миелолейкоз

**15. У больной 30 лет носовые кровотечения, обильные месячные. При обследовании петехиально-пятнистый тип кровоточивости. Анализ крови: Hb-88 г/л, ретикулоциты-1%, Лейк. – 1.8 млн/л. Диагноз:**

1) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

2) миелолейкоз;

3) апластическая анемия;

4) гемолитическая анемия;

5) железодефицитная анемия

***Анемии. Вариант 2***

**Выберите один правильный ответ**

**1. Больная 58 лет жалуется на слабость, сердцебиение, похудание, субфебрилитет в течение 2-х месяцев. При осмотре – без особенностей. Анализ крови:Hb-92 г/л, Эрит.-3.1 млн/л, Лейк.-9.9 тыс, формула без особенностей. Единичные миелобласты, тромбоциты-108 тыч. СОЭ-41 мм/час. Диагноз:**

1) лимфогранулематоз;

2) анемия неясной этиологии;

3) идиопатическая тромбоциопения;

4 острый миелолейкоз;

5) хронический миелолейкоз

**2. Мегалобластическая анемия:**

1) имеется дефицит витамина В12 или фолиевой кислоты;

2) дефицит железа;

3) тромбоцитопения;

4) лейкопения;

5) обычно имеется лейкоцитоз

**3. Больная 18 лет жалуется на слабость, утомляемость. Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, обильные по 5-6 дней, кожные покровы бледные. Анализ крови: Hb-85 г/л, Эритр.-3.8 млн/л, ЦП-0.67, железо сыворотки-4 мкмоль/л, Лейк.-6.0 тыс., формула без особенностей. Препарат:**

1) эритромасса;

2) витамин В12;

3) ферроплекс;

4) пиридоксин;

5) феррум-лек

**4. Больной 69 лет обратился с жалобами на слабость, одышку, головокружение, сжимающие боли за грудиной при физической нагрузке. В течение ряда лет – хронический колит, геморроидальные кровотечения. Анализ крови: Hb-105 г/л, Эритр.-3.1 млн/л. Обследование:**

1) снижение уровня сывороточного железа;

2) ЦП;

3) ретикулоциты;

4) анизоциты;

5) бластные клетки

**5. Увеличение гемоглобина F или A2:**

1) серповидно-клеточная анемия;

2) талассемия;

3) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;

4) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

5) наследственный сфероцитоз

**6. Панцитопения, повышение уровня билирубина, увеличение селезёнки:**

1) аутоиммунная панцитопения;

2) болезнь Маркиафавы-Микелли;

3) талассемия;

4) наследственный микросфероцитоз;

5) железодефицитная анемия

**7. В анализе крови ретиклоцитов- 0-1 в поле зрения:**

1) дефицит железа;

2) аутоиммунный гемолиз;

3) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

4) дефицит витамина В 12;

5) аплазия кроветворения

**8. Признаки дефицита железа в организме:**

1) койлонихии;

2) повышение аппетита;

3) повышенная температура тела;

4) гирсутизм;

5) кольцевидная эритема

**9. Повышение уровня ретикулоцитов в крови:**

1) хроническое кровотечение;

2) апластическая анемия;

3) синдром гиперспленизма;

4) железодефицитная анемия;

5) острая кровопотеря

**10. Симптом анемии:**

1) гипотония;

2) отёки на ногах;

3) бледность кожных покровов;

4) желтуха;

5) повышение артериального давления

**11. Препараты железа назначаются:**

1) на срок 7-10 дней;

2) длительный приём 2-3 месяца;

3) рекомендуется приём в сочетании с аскорбиновой кислотой;

4) предпочтительно пероральный путь введения;

5) предпочтительно пролонгированные препараты

**12. Сочетание анемии и артериальной гипертензии:**

1) гипертоническая болезнь;

2) болезнь Иценко-Кушинга;

3) акромегалия;

4) хроническая почечная недостаточность;

5) феохромоцитома

**13. Анурия и почечная недостаточность при гемолитической анемии:**

1) не возникает никогда;

2) характерна для внутрисосудистого гемолиза;

3) возникает всегда;

4) характерна для внутриклеточного гемолиза;

5) возникает при гемолитико-уремическом синдроме

**14. У больного имеется анемия, тромбоцитопения, бластные клетки в периферической крови:**

1) эритремия;

2) гипо-апластическая анемия;

3) В12-дефицитная анемия;

4) синдром гиперспленизма;

5) острый лейкоз

**15. Острый лейкоз. Раннее возникновение ДВС-синдрома:**

1) миелобластный;

2) лимфобластный;

3) промиелоцитарный;

4) монобластный;

5) эритромиелоз

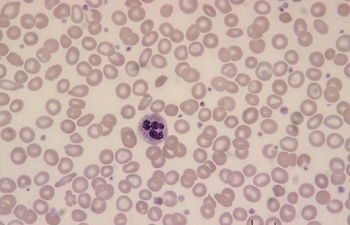
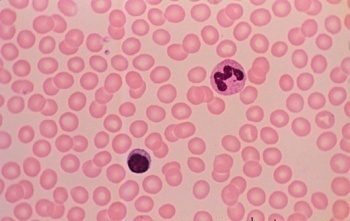
**Ответы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вариант 1 | Ответ | Вариант 2 | Ответ |
| 1 | 3 | 1 | 4 |
| 2 | 5 | 2 | 1 |
| 3 | 4 | 3 | 5 |
| 4 | 2 | 4 | 1 |
| 5 | 4 | 5 | 2 |
| 6 | 2 | 6 | 1 |
| 7 | 1 | 7 | 5 |
| 8 | 2 | 8 | 1 |
| 9 | 1 | 9 | 5 |
| 10 | 2 | 10 | 3 |
| 11 | 2 | 11 | 1 |
| 12 | 4 | 12 | 4 |
| 13 | 2 | 13 | 2 |
| 14 | 3 | 14 | 5 |
| 15 | 1 | 15 | 3 |

Литература

1. Внутренние болезни. Учебник для вузов / под редакцией Мартынова А.И., Мухина Н.А., Моисеева В.С., и др.- М.: «ГЭОТАР- Медиа, 2009.
2. Внутренние болезни. Учебник для вузов /под редакцией Маколкина В.И., Овчаренко С.И.- М.: «Медицина», 2005.
3. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней / под редакцией Померанцева В.П., 3-изд. М.: Всероссийский учебно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2001.
4. Руководство по гематологии. Под редакцией академика А.И.Воробьева. Издание четвертое. Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва 2007.
5. Гематология. Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщаков Е.Ф., Демихов В.Г. СПб ООО «Д.П.», 2007.
6. Атлас-справочник «Гематология». В.Хоффбранд, Дж.Петтит. Перевод с английского Н.А.Тимониной. Редактор перевода к.б.н. Е.Р.Тимофеева. «Практика» Москва, 2007.
7. Болезни крови в амбулаторной практике. Под редакцией проф. И.Л.Давыдкина. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» Москва 2011.
8. Анемии. Учебно-практическое пособие. А.В.Демидов. Издательство «Оверлей», Москва 1993.

***Приложения***

******

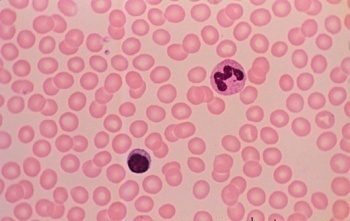
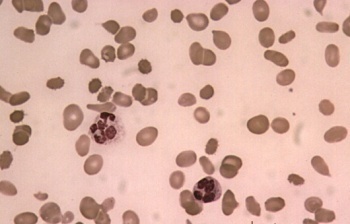
Микроскопическая картина крови при ЖДА

***  ***

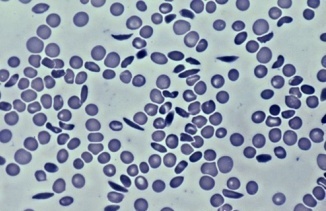
Внешний вид при сидеропении Изменения кожи при сидеропении

Изменения ногтей при сидеропении - койлонихии

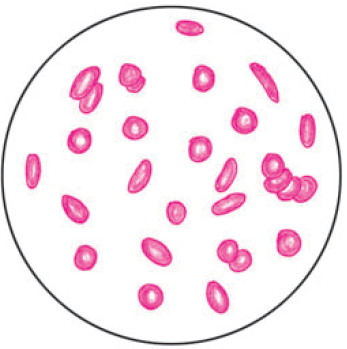
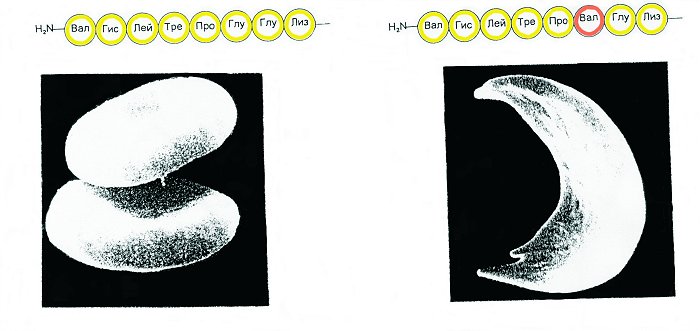
*** ***

Микроскопическая картина крови при пернициозной анемии

Микроскопическая картина крови при Ребенок с гемолитической анемией

серповидноклеточной анемии

Сфероцитоз Рисунок и формула нормального и серповидного эритроцита