Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Кафедра внутренних болезней №1

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

**по дисциплине «Факультетская терапия, профессиональные болезни»**

**для специальности**  **060101.65** – Лечебное дело (очная форма обучения)

**К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 31**

**ТЕМА**: «Гемолитические и апластические анемии.»

Утверждены на кафедральном заседании

протокол № \_ от « \_» 2014 г.

протокол № \_ от « \_ » 2014 г.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Демко И.В.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Никулина С.Ю.

Составитель :

асс., к.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Вырва П.В.

Красноярск

2014

**1. Занятие № 31**

**Тема:** «Гемолитические и апластические анемии.»

**2. Форма организации занятия:** клиническое практическое занятие.

**3. Значение изучения темы:** Анемии могут встретиться врачу любой специальности. Задача врача заключается в умении своевременно и правильно понять природу анемии и назначить адекватное лечение.

**4. Цели обучения:**

- **общая цель**: обучающийся должен обладать следующими компетенциями: ОК-1,ОК-8,ПК-3,ПК-5,ПК-6,ПК-12,ПК-17,ПК-18, ПК-20,ПК-21,ПК-22.

**- учебная цель:**

Знать: Знать принципы диагностики и лечения анемий, что позволит студенту в условиях будущей практической деятельности своевременно диагностировать это заболевание и контролировать его течение с использованием современных лекарственных средств. Иметь представление об основных синдромах, характерных для анемий, о принципах диагностики, лечения.

Уметь: 1.Оценить клинический анализ крови; 2.Оценить клеточный состав миелограммы; 3.Определить объем противоанемической терапии

Владеть: 1.Правила сбора гематологического анамнеза; 2.Определение анемии, формы заболевания, классификацию; 3.Лекарственные средства для лечения анемий.

Обучающиеся должны соблюдать в повседневной работе принципы врачебной этики и деонтологии в отношении больного. Уметь объяснить пациенту сущность заболевания, необходимость изменения образа жизни всех членов семьи, охарактеризовать прогноз болезни, доказать необходимость постоянного наблюдения и лечения, соблюдать врачебную тайну, а также уважительно относиться к медицинскому персоналу и коллегам.

**5. План изучения темы:**

**5.1. Контроль исходного уровня знаний.**

1. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ МЕДИКАМЕНТАМИ, ВОЗНИКАЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ КАКИХ ФЕРМЕНТОВ

1) Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа

2) Глютатион-пероксидаза

3) Глютатион-редуктаза

4) 6-фосфоглюконат-дегидрогеназа

5) Пируваткиназа

2. КАКАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПРОТЕКАЕТ С ГИПОХРОМИЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ И СНИЖЕНИЕМ ЦВЕТНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ:

1) Болезнь Миньковского-Шоффара

2) Талассемия

3) Анемия при гиперспленизме

4) Аутоиммунная гемолитическая анемия

5) Болезнь Маркиафавы-Микели

3. ДЕФЕКТ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ МИКРОСФЕРОЦИТОЗЕ ЛОКАЛИЗУЕТСЯ В:

1) Белковой структуре мембраны эритроцита

2) Липидах мембраны эритроцита

3) Структуре гема

4) Цепях глобина

5) Правильно 3 и 4

4. ДЛЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ ХАРАКТЕРНЫ:

1) Желтушность кожи и склер

2) Петехии на коже

3) Спленомегалия

4) Лимфаденопатия

5) Правило 1 и 3

5. В ОСНОВЕ ТАЛАССЕМИИ ЛЕЖИТ:

1) Нарушение синтеза порфиринов

2) Нарушение синтеза цепей глобина

3) Дефицит Г-6-ФДГ

4) Дефицит железа

5) Нарушение синтеза железа

6. СИМПТОМЫ, ИМЕЮЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ:

1) стипень снижения количества гемоглобина и числа эритроцитов

2) ретикулоцитоз

3) спленомегалия

4) уровень непрямого билирубина

5) Правильный 2, 3, 4

7.СРЕДИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ РАЗЛИЧАЮТ:

1) Наследственные

2) Приобретенные

3) Симптоматические

4) Идиопатические

5) Все перечисленное

8. К НАСЛЕДСТВЕННЫМ ГЕМОЛИТИЧЕСКИМ АНЕМИЯМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ДЕФЕКТОМ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ОТНОСЯТ:

1) Болезнь Миньковского-Щоффара

2) Апластическую анемию

3) Талассемии

4) Болезнь Маркиафавы-Микели

5) В12-дефицитная анемия

9. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ ВСТРЕЧАЕТСЯ ВО ВСЕХ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ СТРАНАХ КРОМЕ:

1) Азербайджана

2) Грузии

3) Центральной Африки

4) Скандинавских странах

5) Во всех перечисленных

10. ДЛЯ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ:

1) Гиперхромия эритроцитов

2) Ретикулоцитопения

3) Увеличение фракции непрямого билирубина

4) Изменения в электрофорезе гемоглобина

5) Правильно 3 и 4

**5.2. Основные понятия и положения темы**

**Гемолитические анемии (наследственный микросфероцитоз, приобретенные гемолитические анемии, аутоиммунные гемолитические анемии).**

Это большая гетерогенная группа анемий, возникающая в результате патологического преждевременного разрушения эритроцитов в кровеносных сосудах или в клетках ретикулогистиоцитарной системы, причем разрушение эритроцитов преобладает над их образованием. Появление патологического гемолиза связано с наследственным или приобретенными изменениями строения и функции самих эритроцитов или с воздействием на нормальные эритроциты каких-то внешних факторов, которые вызывают их разрушение.

**Современная классификация гемолитических анемий**

Гемолитические анемии делятся на две основные группы:

1) наследственные;

2) приобретенные.

К первой группе относятся анемии, вызванные наследуемыми нарушениями структуры мембраны эритроцитов (мембранопатии), активности ферментов, обеспечивающих жизнеспособность эритроцитов (ферментопатии), или структуры гемоглобина (гемоглобинопатии).

Среди приобретенных гемолитических анемий выделяют формы малокровия, связанные с воздействием изо- и аутоиммунных антиэритроцитарных антител, с механическими или химическими повреждениями эритроцитов, с разрушением эритроцитов паразитами.

**Первичные** - это самостоятельные заболевания. К ним относятся наследственные гемолитические анемии.

**Вторичные** гемолитические анемии - это синдромы, которые развиваются при каком-то основном заболевании. Чаще всего это лейкозы, инфекции, аутоиммунные болезни.

**Наследственные анемии**

1) Мембранопатии

а) Белковозависимые мембранопатии:

- микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шоффара);

- эллиптоцитоз;

- стоматоцитоз.

б) Липидозависимые мембранопатии

- Акантоцитоз.

2) Энзимопатии

а) Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

б)Дефицит пируваткиназы.

в) Гемоглобинопатии

Качественные, характеризующиеся нарушением первичной структуры цепей глобина

а) Серповидно-клеточная анемия (гемоглобиноз S).

б) Гемоглобиноз С.

Количественные, характеризующиеся нарушением синтеза одной из цепей глобина (талассемии).

а) Альфа-талассемия

б) Бета-талассемия

**Приобретенные анемии**

а) Иммунные гемолитические анемии

б) Аутоиммунные гемолитические анемии.

в) Изоиммунные гемолитические анемии.

г)Гемолитические анемии, связанные с воздействием гемолитических ядов

д)Механическая (микроангиопатическая) гемолитическая анемия

ж)Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава - Микели)

**НМС (болезнь Минковского-Шоффара)**

заболевание, связанное с генетически детерминированным дефектом белков мембраны эритроцитов, вследствие чего нарушается проницаемость мембраны и внутрь эритроцита поступает избыточное количество натрия. Это приводит к накоплению в эритроцитах воды, их набуханию, изменению формы (с двояковогнутой на сферическую) и нарушению способности изменять форму при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла. В сосудах селезенки вследствие этого происходит отщепление части поверхности эритроцитов, укорачивается продолжительность их жизни и усиливается разрушение макрофагами.

**Эпидемиология.** Частота встречаемости заболевания составляет 20 случаев на 1 млн населения.

**Этиология**

Причина заболевания — дефект белка мембраны эритроцита — спектрина. НМС наследуется по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев у одного из родителей больного удается обнаружить признаки микросфероцитоза.

Наследственные дефекты спектринов тип I - дефект гена -спектрина (\*182870, 14q22-q23.2, ген SPTB, ℜ); тип II - дефект гена анкирина (\*182900, 8p11.2, ген ANK1, ℜ); тип III (IIIА) - дефект гена -спектрина (\*270970, 1q21, ген SPTA1, ρ) обусловливают повышенную проницаемость мембраны для ионов натрия. Вследствие накопления избытка натрия и воды эритроциты приобретают сферическую форму и повреждаются при прохождении через синусы селезёнки. Повреждённые клетки захватываются макрофагами (внутриклеточный гемолиз); постоянный избыточный распад гемоглобина приводит к непрямой гипербилирубинемии и желтухе.

**Патогенез.** Изменения в структуре белка спектрина ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцита и пассивному проникновению через нее ионов натрия. Избыток натрия внутри клетки приводит к повышенному накоплению в ней воды, набуханию эритроцитов и изменению их формы с двояковогнутой на сферическую, что приводит к повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и укорочению их жизни (внутриклеточный механизм разрушения эритроцитов).

**Клиническая картина.** У больных детей имеются многочисленные стигмы дисэмбриогенеза (башенный череп, готическое небо, изменение расположения зубов, микроофтальмия, измененные мизинцы).

Часто встречается желтуха и выявляется увеличение селезенки. Повышена литогенность желчи –высокий риск образования билирубиновых камней.

Общие симптомы анемии (слабость, головокружение, одышка, тахикардия и т.д.) в сочетании с желтухой, болями в левом подреберье (спленомегалия) и периодическим потемнением мочи. Болезненность в правом подреберье (гепатомегалия). Различные пороки развития (башенный череп, готическое нѐбо, микрофтальм, синдактилия, полидактилия).

Гемолитический криз проявляется интенсивными болями в области печени, селезѐнки, ознобом, повышением температуры тела до 39-40 °С, рвотой, усилением желтухи и анемии.

**Диагностика**

Мазок периферической крови — микросфероцитоз, ретикулоцитоз (гиперрегенераторная анемия).

Снижение осмотической резистентности эритроцитов.

Гипербилирубинемия (за счет непрямого билирубина).

В аспирате костного мозга — преобладание эритро- и нормобластов.

Анализ мочи — уробилинурия, анализ кала — плейохромия (повышено содержание стеркобилина).

Патоморфология костного мозга:

Картина не отличается от таковой у здоровых лиц. При усилении разрушения эритроцитов может наблюдаться компенсаторная гиперплазия клеток эритроидного ряда.

**Дифференциальная диагностика наследственных гемолитических анемий.**

Дифференциация наследственного микросфероцитоза и приобретенных, в частности аутоиммунных, гемолитических анемий также может представиться затруднительной. Последние иногда сопровождаются сфероцитозом эритроцитов и соответственно снижением их осмотической резистентности. Использование в таких случаях прямой реакции Кумбса (положительной в 96-100 % при иммунной природе гемолиза и выявляющей фиксированные на эритроцитах антитела) позволяет обнаружить различие в этих состояниях. Положительный лечебный эффект от применения кортикостероидных гормонов с резким ослаблением иммунного гемолиза также может оказаться важным подспорьем для исключения наследственного микросфероцитоза, на который эти гормоны не оказывают влияния.

Наследственная семейная гипербилирубинемия Жильбера, в основе которой лежит генетически обусловленный дефицит в печеночных клетках глюкуроновой трансферазы - фермента, способствующего переходу "непрямого" билирубина в "прямой", также может явиться источником затруднений в дифференциальном диагнозе наследственного микросфероцитоза.

Следует лишь помнить, что при функциональных гипербилирубинемиях не наблюдается ни сфероцитоза эритроцитов, ни высокого ретикулоцитоза, ни увеличения содержания стеркобилина, ни других симптомов гемолиза. В настоящее время для идентификации наследственного микросфероцитоза используют метод кислотных эритрограмм, которые отличаются резким удлинением времени гемолиза и смещением максимума распада эритроцитов влево. Значительную помощь в диагностике болезни может оказать генетический анализ, способствующий выявлению родственников больного гемолитической анемией.

**Лечение**

• Спленэктомия обычно приводит к значительному улучшению, хотя микросфероцитоз сохраняется. Спленэктомию рекомендуют проводить после полного формирования иммунной системы (6-летний возраст).

• Фолиевая кислота (необходима при усилении аритропоэза) и переливания эритроцитарной массы (во время апластических кризов). Диета. Введение в рацион повышенного количества фолиевой кислоты (более 200мкг/сут).

Рекомендуемые продукты: хлебобулочные изделия из муки грубого помола, гречневая и овсяная крупы, пшено, соя, фасоль, неизмельчѐнные сырые овощи (цветная капуста, зелёный лук, морковь), грибы, говяжья печень, творог, сыр.

При апластических кризах переливают эритроцитарную массу, в некоторых случаях назначают преднизолон в дозе 40-60 мг/сут.

**Приобретенные формы, клиника, лечение.**

**Ферментопатии**

В настоящее время известно более 20 наследственных энзимопатий эритроцитов, которые приводят к снижению продолжительности их жизни и повышенному гемолизу. К ним относится нарушение активности ферментов гликолиза, пентозофосфатного цикла, системы глютатиона, метаболизма адениннуклеотидов и др. Из всех ферментопатий наиболее часто встречаются гемолитические анемии, связанные с дефицитом ферментов пируваткиназы и особенно - Г-6-ФДГ. Считается, что приблизительно 1/20 человечества имеет дефект фермента Г-6-ФДГ. Дефицит Г-6-ФДГ отмечается в районах распространения малярии.

**Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФДГ**

Известно большое количество мутантных форм Г-6-ФДГ (от 90 до 250 по данным разных авторов), из которых две являются основными: более легкая африканская форма дефицита Г-6-ФДГ - тип А и более тяжелая средиземноморская - тип В. Последняя характеризуется не только снижением активности Г-6-ФДГ, как это имеет место при африканской форме, но и уменьшением количества ее в эритроцитах.

Наследование дефицита Г-6-ФДГ сцеплено с X-хромосомой, поэтому среди заболевших лиц преобладают мужчины.

При недостаточной активности Г-6-ФДГ нарушается пентозофосфатный цикл в эритроцитах, в связи с чем мало синтезируется никотинамиддинуклеотида фосфата и не происходит образования восстановленного глютатиона. Восстановленный глютатион - необходимый компонент антиоксидантной системы эритроцитов. Он осуществляет защиту тиоловых гемоглобина и мембрану эритроцитов, прежде всего их липидов, от различного рода окислителей, образующихся при инфекциях, приеме определенных лекарственных препаратов (антималярийных, противотуберкулезных, сульфаниламидов, нитрофуранов, анальгетиков и пр.), при употреблении в пищу бобов vicia vafa. Такие эритроциты с пониженным содержанием глютатиона легко подвергаются действию окисляющих веществ. В результате действия перекисных окислителей в них происходят преципитация гемоглобина и отложение его в эритроцитах в виде телец Гейнца (округлых преципитатов числом более 4). При этом также

повышается проницаемость мембраны эритроцитов для натрия и воды, что способствует повреждению эритроцитов.

**Клиника приобретенных анемий.**

При хронической форме Г-6-ФД-дефицитный гемолисфероцитозом больные жалуются на постоянную иктеричность склер, периодическое усиление желтушности кожных покровов при переутомлении, инфекционных заболеваниях. Селезенка увеличена, выявляется анемия. Острая форма этой гемолитической анемии возникает на фоне приема различных лекарств: хинина, аспирина, сальварсана, сульфаниламидов, фурадонина и противотуберкулезных препаратов. Нередко гемолитические кризы от лекарств развиваются у нескольких членов одной семьи. При инфекционных заболеваниях кризы могут наступить и без приема лекарств.

Срок жизни беззащитных Г-6-ФД-дефицитных эритроцитов не превышает 30 дней, они очень быстро разрушаются, особенно при поступлении в организм определенных лекарственных препаратов. Без соприкосновения с подобными медикаментами эти эритроциты живут, при контакте - гибнут. Следовательно, дело не в препарате, а в энзимопатии макроорганизма. Гемолиз наступает не сразу после приема медикамента, а спустя 2-3 дня. Отмечается потемнение мочи. В ряде случаев возникают резкая слабость, боли в животе, иктеричность склер, моча приобретает черную окраску. Это сопровождается резким падением числа эритроцитов и содержания гемоглобина, ретикулоцитозом, эритронормобластической реакцией костного мозга. Через неделю гемолиз прекращается независимо от прекращения или продолжения приема лекарств с полной постепенной нормализацией показателей крови.

В легких случаях после кратковременного умеренного потемнения мочи, легкой иктеричности и незначительного ретикулоцитоза процесс заканчивается. Любопытен факт "самоограничения" гемолиза, т. е. прекращения его через определенное время, несмотря на продолжающийся прием лекарства. Это объясняется тем, что содержание глюкозо-6-фос-фат-дегидрогеназы значительно выше в молодых эритроцитах, чем в старых. После воздействия медикамента клон старых эритроцитов, дефицитных по данному ферменту, разрушается. Вырабатываемые молодые эритроциты содержат значительно больше фермента и могут противостоять лекарственному воздействию, поскольку дефект в метаболизме глютатиона проявляется лишь в более старых клетках. Поэтому прием медикаментов в этот период не дает гемолиза. Это может послужить причиной ошибочных заключений о непричастности вообще лекарственного фактора к гемолизу. В этом случае через месяц лекарственный препарат даст такой же гемолиз, как и при первом контакте, что сопряжено с истощением клона молодых эритроцитов. В связи с этим прием того или иного медикамента, "скомпрометировавшего" себя гемолитической реакцией при первом его применении, должен быть запрещен категорически и навсегда.

**Диагностика приобретенных анемий.**

Основой для диагностики Г-6-ФД-недостаточности является определение активности фермента у пробандов и их родственников. Обычно применяют 2 наиболее простых качественных метода: Бернштейна и Бойтлера. Количественный метод позволяет установить снижение активности фермента Г-6-ФД не только у гомозигот, но и у женщин гетерозигот.

Дифференциальная диагностика недостаточности Г-6-ФД зависит от клинических проявлений болезни. При остром гемолитическом кризе дифференциальный диагноз проводится с иммунными гемолитическими анемиями; при хронических формах болезни - с гемоглобинопатиями, мембранными дефектами эритроцитов и другими эритроцитарными ферментопатиями.

**Лечение**

Больных с гемолитическим кризом следует начинать с отмены препаратов, вызывающих гемолиз, и назначения антиоксидантной терапии (аевита, эревита внутримышечно) для нейтрализации их окисляющего влияния. При разной степени анемии производят гемотрансфузии.

При развитии острой почечной недостаточности в связи с выпадением детрита в почечных канальцах рекомендуются бикарбонат натрия, инсулин с глюкозой, гемодиализ.

**Профилактика с**водится к тщательному собиранию семейного анамнеза в регионах, неблагополучных по носительству дефицита Г-6-ФД и других ферментных систем. Каждый носитель патологического гена должен быть предупрежден о вероятности развития у него гемолитических кризов при приеме определенных лекарств. В тех же случаях, где у лиц с дефицитом Г-6-ФД создается обстановка, диктующая необходимость применения лекарств, потенциально способных спровоцировать гемолиз, используют ксилит-ионы водорода и витамин В2, повышающие активность глутатион-редуктазы.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия**

гемолитическая анемия, возникающая в результате изменения функции иммунной системы организма, вследствие чего против собственных неизмененных антигенов эритроцитов вырабатываются AT .

**Этиология.** Причины развития АИГА, как и многих других аутоиммунных заболеваний, не ясны. Обсуждается воздействие некоторого триггерного агента (возможно, вируса или микроорганизма), вследствие которого происходит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену.

**Патогенез.** Характер патогенетических механизмов при ЛИГА зависит, главным образом, от характера AT , вырабатывающихся против антигенов эритроцитов. Классификация AT: по механизму образования (естественные, иммунные); по специфичности (аллогенные, аутоиммунные); по механизму действия (агглютинины, цитолизины, преципитины); по температурному оптимуму активности (тепловые, холодовые); по серологической характеристике (полные, неполные).

Нагруженные антителами эритроциты разрушаются в селезенке, печени и костном мозге. AT класса гемолизинов при фиксации на поверхности эритроцита вызывают гибель клетки внутри сосуда. Проявления заболевания будут в первую очередь определяться механизмом разрушения эритроцитов — внутриклеточным или внутрисосудистым.

**Клиническая картина.** Наиболее частым вариантом является АИГА, обусловленная неполными тепловыми агглютининами (анемия с внутриклеточной гибелью эритроцитов). Жалобы вызваны развитием гипоксии тканей (резкая слабость, сонливость, обмороки, одышка, сердцебиение). Часто отмечается субфебрильная или фебрильная температура тела. У некоторых больных, особенно пожилых, возможно развитие анемической прекомы и комы. У больных с поражением сердца высока вероятность острой левожелудочковой недостаточности.

При осмотре:

резкая бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Образование из НЬ разрушающихся эритроцитов большого количества непрямого билирубина ведет к развитию желтухи. У 2/3 больных выявляется увеличение селезенки и более чем у половины больных — печени.

При АИГА, обусловленной образованием AT класса гемолизинов (анемия с внутрисосудистой гибелью эритроцитов), больные жалуются на боли в поясничной области, повышение температуры тела, появление мочи черного цвета, а также предъявляют жалобы, связанные со снижением содержания НЬ (анемический синдром). Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Увеличение селезенки встречается нечасто, и размеры ее невелики.

**Диагностика.** Сочетание анемического синдрома, желтушности кожи и(или) слизистых оболочек, а также увеличение селезенки должно заставить врача в первую очередь заподозрить АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов. Такое предположение требует незамедлительного исследования периферической крови с обязательным определением количества ретикулоцитов. В крови отмечается значительное снижение содержания эритроцитов и НЬ. Цветовой показатель близок к единице, СКО эритроцитов находится в пределах 80-95 фл (нормоцитоз). Содержание ретикулоцитов значительно увеличено. В тяжелых случаях возможно появление в периферической крови нормобластов.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы. Лейкоцитарная формула не изменена. СОЭ значительно увеличена.

При исследовании мочи может быть зафиксировано появление уробилина. Кал у больных с АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов приобретает более темную, по сравнению с обычной, окраску.

Для верификации диагноза АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов используют тест, определяющий наличие AT на поверхности эритроцитов — положительная проба Кумбса (проба Кумбса: антиглобулиновую сыворотку кролика, полученную путем его сенсибилизации у-глобулином человека, добавляют к исследуемым эритроцитам. Сыворотка не вызывает агглютинацию нормальных отмытых эритроцитов, но при присоединении антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам, содержащим на своей поверхности неполные AT , белковые молекулы укрупняются и эритроциты агглютинируют). Более чувствительная проба — реакции агрегатогемагглютинации.

При появлении у больного мочи черного цвета, боли в поясничной области и анемических жалоб необходимо предположить наличие АИГА с внутрисосудистым вариантом разрушения эритроцитов. Это предположение усиливается при выявлении нормохромной (нормоцитарной) анемии с увеличением количества ретикулоцитов.

При исследовании мочи реакция Грегерсена резко положительна, а при исследовании мочевого осадка отмечается увеличение количества клеток эпителия почечных канальцев с включениями гемосидерина.

Патоморфология костного мозга: гиперплазия красного ростка кроветворения различной выраженности. При тяжелых гемолитических кризах костный мозг способен увеличивать продукцию эритроцитов в 6-8 раз.

**Дифференциальная диагностика.** АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов необходимо дифференцировать от других анемических состояний, сопровождающихся увеличением количества ретикулоцитов: постгеморрагической анемией; ЖДА на фоне терапии препаратами железа; В12 на фоне терапии витамином В1 2; ФДА на фоне терапии фолиевой кислотой. Для разграничения этих состояний большое значение имеет внимательное изучение анамнеза и анализ имеющихся документальных данных о течении заболевания. Важным подспорьем является проба Кумбса. АИГА с внутрисосудистым разрушением эритроцитов необходимо дифференцировать от ПНГ (отрицательные сахарозная проба и проба Хема при АИГА и положительные — при ПНГ).

**Лечение**

АИГА требует незамедлительного лечения. Препараты первой линии — ГКС — преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки.

Признаками эффективности лечения являются прекращение падение НЬ, нормализация температуры тела, улучшение самочувствия больного. Гемоглобин начинает повышаться на 3-4-й день от начала лечения.

**Апластическая анемия**

Апластическая анемия (АА) — тяжелое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется панцитопенией в периферической крови и гипоклеточным костным мозгом.

**Эпидемиология.** АА — довольно редкое заболевание, его частота составляет 5 случаев на 1 млн населения в год. АА встречается чаще у лиц молодого возраста, одинаково часто у мужчин и женщин.

**Этиология.** Причины, приводящие к развитию аплазии костного мозга, в большинстве случаев неизвестны — этиологический фактор в половине случаев не выявляется (идиопатические формы), а в остальных — возникновение заболевания связывают с различными химическими (антибиотики из группы левомицетина и макролидов, сульфаниламидные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, противотуберкулезные препараты, бензол и его производные, нитроэмали, лаки, пестициды и др.) и физическими факторами (ионизирующее излучение), инфекциями (аплазии, ассоциированные с цитомегаловирусной, парвовирусной, герпетической инфекцией; постгепатитные АА) и беременностью. В некоторых ситуациях прерывание беременности позволяет добиться регресса заболевания.

**Патогенез.** В основе развития АА лежит несколько патофизиологических компонентов:

1) внутренний дефект стволовой клетки крови;

2) иммунная реакция на гемопоэтическую ткань;

3) дефект поддерживающей функции микроокружения;

4) наследственный генетический дефект.

Особенность патогенеза АА в том, что реакция иммунной системы направлена против антигена (антигенов), появляющегося на цитоплазматической мембране стволовой клетки крови в результате мутации в ее генетическом аппарате. Такая реакция иммунной системы близка по своей природе (если не тождественна) к реакциям противоопухолевого иммунитета. Однако эта иммунная реакция является, с одной стороны, несостоятельной, поскольку не приводит к полной элиминации дефектной клетки, а с другой стороны — избыточной, так как блокирует развитие не только дефектной стволовой клетки, но и большинство нормальных стволовых клеток крови.

На возможное наличие предрасполагающего генетического дефекта, приводящего к развитию АА, указывает факт повышенной встречаемости у больных с АА антигена HLA — DR 2, при этом частота обнаружения антигена DR у родителей больных была выше ожидаемой. У детей с тяжелой

АА обнаружили весьма существенное увеличение частоты антигена HLA — DPw 3.

**Клиническая картина.** Складывается из анемического, геморрагического синдромов, а также синдрома инфекционных осложнений.

Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии — это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений.

Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных «синяков» и петехий обычно сразу настораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью.

Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоци-тоза, у больных с АА практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

При осмотре у больного выявляется бледность кожи и видимых слизистых оболочек, признаки геморрагического диатеза в виде мелкоточечных петехий и небольших «синяков». Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению печени. Различные воспалительные заболевания проявляются характерными для них физикальными признаками.

**Диагностика.** Отправной точкой диагностического поиска является клиническое исследование крови с подсчетом количества ретикулоцитов и тромбоцитов. Выявление би- или трицитопении при исследовании периферической крови служит основанием для морфологического исследования костного мозга.

Диагноз АА устанавливают на основании типичной гистологической картины костного мозга, получаемого методом трепанобиопсии подвздошного гребня.

АА подразделяют по степени тяжести на тяжелую апластическую анемию (клеточность костного мозга <25% от нормальной, нейтрофилы <0,5х 109/л, тромбоциты <20×109/л, корригированный ретикулоцитоз <1%) и нетяжелую АА.

Картина периферической крови представлена панцитопенией. Снижение содержания гемоглобина значительно и может достигать критического уровня 20-30 г/л. Цветовой показатель обычно равен единице, но в ряде случаев могут быть гиперхромия и макроцитоз эритроцитов. Количество ретикулоцитов резко снижено. Характерна выраженная лейкопения (агранулоцитоз). Абсолютное содержание лимфоцитов не изменено или снижено. Количество тромбоцитов всегда снижено, в некоторых случаях не удается обнаружить их вообще. В большинстве случаев увеличивается СОЭ (до 40-60 мм/ч).

Патоморфология костного мозга: Обнаруживается большое количество жировой ткани, содержание которой может достигать 90%. Среди доминирующей жировой ткани встречаются стромальные и лимфоидные элементы. Гематогенные клетки представлены крайне скудно: в небольшом количестве встречаются эритроидные и гранулоцитарные предшественники. Мегакариоциты отсутствуют.

**Дифференциальная диагностика.** Клиническая картина при АА не имеет специфичных только для данного заболевания симптомов. Гемограмма при АА требует дифференциальной диагностики с рядом заболеваний, сопровождающихся цитопенией в периферической крови.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга позволяет сузить круг дифференциально-диагностического поиска. При гистологическом исследовании костного мозга дифференциально-диагностические трудности сводятся к минимуму.

**Лечение АА.** Основным и единственным патогенетическим методом лечения, позволяющим рассчитывать на спасение жизни больного, является трансплантация костного мозга от совместимого донора.

В качестве базисного препарата используется иммунодепресант циклоспорин А. У больных нетяжелой АА его применение позволяет рассчитывать в ряде случаев на успех. Кроме того, использование циклоспорина А целесообразно и с тех позиций, что ГКС, андрогены и антилимфоцитарный глобулин способны улучшить состояние гемопоэза у больных нетяжелой АА, но при этом следует принимать во внимание повышенный риск развития в последующем клональных заболеваний костного мозга. Применение циклоспорина А сводит такой риск к минимуму. Следует также отметить, что у части больных нетяжелой АА, преодолевших 6-месячный порог выживаемости, может наступить спонтанное улучшение без иммуносупрессивной терапии. Эффект от названной терапии у больных тяжелой и крайне тяжелой АА сомнителен.

Все больные АА нуждаются в заместительной трансфузионной терапии эрит-роцитарной и/или тромбоцитарной массой. Объем трансфузионной терапии определяется показателями периферической крови и клиническими проявлениями заболевания. Кроме того, проводится антибактериальная и микостатическая терапия с целью профилактики или лечения инфекционных осложнений. Прогноз при АА чрезвычайно серьезен.

**Прогноз** заболевания в первую очередь зависит от глубины аплазии и тяжести заболевания, а также своевременности и активности проводимой терапии.

**5.3. Самостоятельная работа по теме:**

- курация больных;

- заполнение историй болезни;

- разбор курируемых больных.

**5.4. Итоговый контроль знаний:**

- ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач, тестовых заданий по теме.

**Вопросы по теме занятия.**

1. Дать определение анемия

2. Классификация анемий

3.Гемолитические анемии. Понятие. Классификация. Этиология и

патогенез. Лечение.

4. Апластическая анемия. Понятие. Классификация. Этиология и

патогенез. Лечение.

**Ситуационные задачи по теме** .

**Задача 1.**

У больной 34 лет жалобы на быструю утомляемость, головокружение, периодические приступообразные боли в правом подреберье. Подобные жалобы беспокоят с детства, во время обострений кожные покровы и склеры желтушные. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье и в точке желчного пузыря. Печень у края реберной дуги, плотная, слегка болезненная, селезенка +5см, плотная. В анализе крови: Нв 80г/л, эритр. 2,4, ц.п. 1,0, лейк. 9,8, тромб. 150,0, ретикулоциты 140‰, СОЭ 30мм/ч. Реакция Кумбса отрицательная, непрямой билирубин 36мкмоль/л.

1) Гематологическая характеристика анемии?

2) Ваш диагноз?

3) Что ожидается при УЗИ желчного пузыря?

4) Какая осмотическая резистентность эритроцитов?

5) Основной метод лечения?

**Задача 2.**

Больная 60 лет. Жалобы на слабость и одышку в течение 2 месяцев. Иног-да отмечает головокружение, полуобморочное состояние. Страдает рядом заболеваний: язвенной болезнью 12-перстной кишки, получала циметидин; гипертонической болезнью, лечилась верошпироном, допегитом; паркинсонизмом, лечилась леводопой. 5 лет назад был приступ почечной колики. Объективно: бледность и субиктеричность склер. Лимфо-узлы не увеличены. Печень, селезенка не пальпируется. АД - 160/90 мм рт. ст. Анализ крови: гемоглобин 82 г/л эритроциты 2.4 ретикулоциты 18% лейкоциты 15,5 тромбоциты 30.6.

1) Дайте гематологическую характеристику анемии.

2) Какая наиболее вероятная причина анемии?

3) Какие дополнительные исследования необходимы для подтверждения диагноза? Их ве-роятные результаты?

4) Какой медикамент может вызвать анемию?

5) Ваши назначения?

**Задача 3.**

У ребенка 6 лет бледность кожных покровов с желтушным оттенком, увеличение селезенки на 4 см ниже реберной дуги. В анализе крови: Нв 82г/л, эритр. 2,1, ц.п. 0,9, ретикулоциты 175‰, непрямой билирубин 38мкмоль/л. Предварительный диагноз: наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)

1) Что нужно определить для подтверждения диагноза?

2) Какая главная причина анемии?

3) Тактика лечения?

4) Какое осложнение возможно?

5) Как передается данное заболевание?

**Задача 4.**

Больная 56 лет отмечает нарастание общей слабости, одышки при ходьбе, появились головокружение, обморочные состояния. В течение 10 дней принимала бисептол по поводу обострения хронического пиелонефрита. При осмотре кожные покровы бледные с субиктеричностью. Лимфоузлы не увеличены. Печень, селезенка не пальпируются. В анализе крови: Нв 78г/л, эритр. 2,4, ц.п. 0,92, ретикулоциты 180‰, лейк. 13,5, тромб. 189, СОЭ №:мм/ч.

1) Характеристика гемограммы

2) Вероятная причина анемии?

3) Какие исследования необходимы для подтверждения диагноза?

4) Ваши назначения

5) Какие лекарственные средства, могут вызвать гемолитическую анемию?

**Задача 5.**

У больного 30 лет, через 3 дня после прививки против гриппа повысилась температура до 38С, стала нарастать общая слабость, одышка в покое, красная моча. Селезенка не пальпируется. В анализе крови: Нв 60г/л, эритр. 1,9, ц.п. 1,0, ретикулоциты 278‰. , в плазме обнаружен свободный гемоглобин. В анализе мочи большое количество гемосидерина.

1) Какой характер носит анемия у больного?

2) Дифференциальный диагноз?

3) Опишите картину крови

4) Возможные осложнения?

5) Характерная картина костного мозга?

**6. Домашнее задание для уяснения темы занятия**

(контрольные вопросы по теме занятия, тестовые задания, ситуационные задачи без эталонов ответов).

**7. Рекомендации по выполнению НИРС, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой.**

1. Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных гемолитических анемий

2. Диагностика и лечение талассемий

3.Диагностика и ведение больного с анемией, связанной с дедицитом глюкоза 6 фосфат дегидрогеназы.

4. Диагностика и ведение больного с серповидноклеточной анемией.

5. Алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных гемолитических анемий.

**8. Рекомендованная литература по теме занятия:**

**-обязательная**

1. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 1. - 672 с.

2. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2. - 592 с.

3.Формулировка клинического диагноза (внутренние болезни, хирургические болезни, акушерство, гинекология) : метод. рекомендации для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело / сост. И. В. Демко, Д. Б. Дробот, О. В. Первова [и др.] ; ред. И. В. Демко ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 29 с.

4. Лекарственные средства : (сб. рецептов, изучаемых на циклах внутренние болезни, профпатология, эндокринология, хирургические болезни, акушерство и гинекология для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело): метод. пособие / сост. И. В. Демко, С. Ю. Никулина, И. И. Черкашина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 118 с.

**- дополнительная**

1. Дополнительные методы обследования больного в терапевтической практике : учеб. пособие для студентов мед. вузов : в 2 ч. / Л. С. Поликарпов, Н. А. Балашова, Е. О. Карпухина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2011. - Ч.2. - 156 с. : ил. : 54.70.

2. Патофизиология красной крови. Анемии : учеб.-метод. пособие / сост. А. В. Ефремов, А. Р. Антонов, Ю. В. Начаров [и др.]. - Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2010. - 48 с.

**- электронные ресурсы**

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";

2. ЭБС Консультант студента;

3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;

4. ЭНБ eLibrary