

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно – Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Кафедра внутренних болезней № 1  
Кафедра внутренних болезней № 2

# **ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ: ГЕМАТОЛОГИЯ**

Учебное пособие для аудиторной работы  
студентов 6 курса  
по спец. 060101 - лечебное дело

Красноярск  
2010

УДК 616.15(075.8)  
ББК 54.11  
В 60

**Внутренние болезни: гематология:** учебное пособие для аудиторной работы студентов 6 курса по специальности 060101 – лечебное дело / сост.: Кузнецова Е.Ю., Тимофеева Л.Н. – Красноярск: типография КрасГМУ, 2010 – 114 с.

**Составители:** к.м.н., доц. Кузнецова Е.Ю., асс. Виноградова Е.Ю.

Учебное пособие для аудиторной работы составлено в соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности 060101 - Лечебное дело типовой программы учебного плана по гематологии. Учебное пособие освещает значение, цели и план изучаемых тем, содержит вопросы по исходному и итоговому контролю знаний (тесты, ситуационные задачи).

**Рецензенты:** Заведующий кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор ОмГМА Совалкин В.В.

Профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н. Идрисова Е.И.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ, д.м.н., профессор Поликарпов Л.С.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол №8 от 14.05.09)

КрасГМУ  
2009

## Содержание:

Тема 1. Методы обследования в гематологии.....	4
Тема 2. Дифференциальная диагностика анемий. Железодефицитные и В12-дефицитные анемии.....	9
Тема 3. Дифференциальная диагностика анемий (апластическая и наследственная гемолитическая микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара).....	38
Тема 4. Дифференциальная диагностика и лечение геморрагического синдрома (патология тромбоцитарного гемостаза).....	59
Тема 5. Дифференциальная диагностика и лечение геморрагического синдрома (патология плазменного и сосудистого гемостазов).....	65
Тема 6. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия острого лейкоза.....	74
Тема 7. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ).....	87
Тема 8. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ).....	99
Литература: .....	114

## **1. Тема 1. Методы обследования в гематологии.**

**2. Значение изучения темы:** Дифференциальная диагностика гематологических синдромов для начинающего терапевта имеет большое значение, так как эти патологические синдромы встречаются повседневно во врачебной практике. Поэтому **учебное значение** данной темы знать синдромы в гематологии, иметь представление о методах обследования в гематологии. **Профессиональное значение** темы подготовка высококвалифицированного специалиста, хорошо ориентирующегося во всех синдромах, встречающихся в гематологии и методах обследования гематологических больных. **Личностное значение** темы развитие ответственности будущего врача за знание синдромов и методов обследования в гематологии, соблюдение правил биомедицинской этики и деонтологии будущего врача.

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен знать клинические синдромы в гематологии, интерпретировать гемограммы, миелограммы, коуголограммы, знать технику стерильной пункции, трепанобиопсии, пункции лимфоузлов, уметь пальпировать периферические лимфоузлы, пальпировать и перкутировать селезенку.

### **4. План изучения темы:**

1. Самостоятельная работа у постели больного – 60 мин.
2. Практическая работа (разбор больных) – 95 мин.
3. Решение задач – 15 мин.
4. Заключение по занятию (итоговый контроль) письменно или устно с оценкой знаний – 15 мин.
5. Задание на следующее занятие – 3 мин.

### **5. Основные понятия и положения темы.**

#### **Основные синдромы в гематологии:**

1. Анемический (общая слабость, вялость, головокружение, одышка, сердцебиение при ходьбе, бледность кожных покровов и слизистых).
2. Геморрагический (появление подкожных кровоизлияний безболезненных, беспричинных; кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, метроррагии).
3. Интоксикационный (слабость, головные боли, боли в костях, потливость, похудание, субфебрилитет).
4. Инфекционный (очаг инфекции).
5. Лимфаденопатии (увеличение лимфоузлов, их консистенция, симметричность, подвижность).
6. Спленомегалия или гепатоспленомегалия (размеры, консистенция, болезненность).
7. Плеторический (головные боли, шум в голове, ушах, гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища, эритромелалгии, кожный зуд после водных процедур).

8. Сидеропенический (желание есть мел, изве́стку, сырое мясо и т. д., нравятся запахи лаков, красок, ацетона, бензина и т. д.; ломкость, истончение ногтевых пластинок, койлонихии, сухость кожи, дисфагии, мышечная слабость).
9. Оссалгический (боли в костях, патологические переломы).
10. Язвенно-некротический (некротическая ангина, стоматит).
11. Гиперпластический (увеличение яичек у мужчин, гиперплазия языка, лейкемиды на коже).
12. Гематологический (интерпретация анализа крови).
13. Гемолитический синдром (увеличение селезёнки, ретикулоцитоз, увеличение непрямого билирубина, желтушность кожных покровов, темная моча).

#### **Объективное обследование больного.**

1. Общее состояние, питание, цвет кожных покровов, наличие на коже петехий, подкожных кровоизлияний и т. д.
2. Состояние лимфатических узлов.
3. Осмотр полости рта, языка, зева.
4. Пальпация селезёнки, определение ее размеров на спине, на правом боку.
5. Перкуссия селезёнки имеет ограниченное значение используется лишь для ориентировочного определения размеров селезёнки (размеры селезёнки этим методом точно определить невозможно, т. к. селезёнка окружена полыми органами желудок, кишечник). Длинник 6-8 см между (IX и XI рёбрами), ширина 4-6 см (по X ребру).
6. Пальпация живота: наличие регидности брюшной стенки, определение болезненности и её локализации, опухолевидных образований (лимфоузлов).

#### **Лабораторные и инструментальные методы исследования.**

Морфологическое исследование крови, т. е. исследование общего клинического анализа крови.

Интерпретируя анализ крови, необходимо использовать термины: панцитоз, панцитопения, анемия (нормохромная, гиперхромная, гипохромная, гипорегенераторная, норморегенераторная, гиперрегенераторная), тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, с абсолютным лимфоцитозом, ускоренная или замедленная СОЭ.

#### **Морфологическое исследование костного мозга.**

Техника стеральной пункции: прокол проводится иглой Кассирского по средней линии грудины на уровне 3-4 межреберья перпендикулярно грудине до ощущения провала. Вынув мандрен, к ней присоединяют шприц и насаживают в него 0,5-1 мл костного мозга, который выливают на часовое стекло, затем делаются 10 мазков.

Интерпретируя миелограмму необходимо оценить тип кроветворения, соотношение белого и красного ростков (в норме 2/1, 3/1), количество мегакариоцитов, бластных клеток, плазматических клеток.

#### **Трепанобиопсия - извлечение костного мозга из подвздошной кости.**

Этим методом получают более точные сведения о составе костного мозга. Специальную иглу-троакар вводят в гребешок подвздошной кости и

вырезают столбик её с костномозговой тканью, из которого делают гистологические препараты. В них сохраняется структура костного мозга, а отсутствие примесей крови позволяет оценить его клеточный состав и выявить очаговые и диффузные изменения в нём.

#### **Пункция увеличенных лимфатических узлов.**

Даёт возможность определить характер изменений клеточного состава лимфоузлов и тем самым уточнить диагноз ряда системных заболеваний лимфатического аппарата лимфагранулематоза, лимфосаркомы, обнаружить метастазы опухолей. Пункцию проводят без анестезии, простой инъекционной иглой надетой на 10-граммовый шприц. Из полученного пунктата делают мазки.

#### **Биопсия лимфатического узла.**

Более точные сведения о системном заболевании лимфатического заболевания даёт биопсия лимфоузла, гистологическое исследование лимфоузла, отпечатки среза лимфоузла. Биопсия проводится под местной анестезией новокаином. Извлеченный лимфоузел отправляют в патанатомическое отделение для гистологического исследования.

#### **Пункция селезёнки.**

Её проводят при задержке дыхания на высоте вдоха во избежание травмы селезёнки при дыхательных движениях. Проводят в случае дифференциальной диагностики миелофиброза, начальной полицитемии, лимфомы селезенки.

#### **Исследование системы гемостаза.**

Клинически необходимо определить тип кровоточивости по Баркагагну (петехиально-пятнистый, гематомный, гематомно-пятнистый, васкулитно-пурпурный, ангиоматозный).

Время свёртывания крови косвенно отражает патологию плазменных факторов свёртывания (изменяется при гемофилиях, болезни Виллебранда и т.д.).

Время кровотечения отражает количественное или функциональное состояние тромбоцитов (меняется при тромбоцитопениях любой этиологии в т.ч. болезни Верльгофа, а также всех тромбоцитопатиях – наследственной патологии тромбоцитарного гемостаза).

#### **Рентгенологическое исследование.**

С помощью R-логического исследования можно определить увеличение лимфатических узлов средостения (ХЛС, ЛС, ЛГМ), изменение костей (очаги десструкций, компрессии при миеломной болезни, разрушение костей при лимфосаркоме, уплотнение костей при остеомиелосклерозе).

#### **Ультразвуковая диагностика.**

Позволяет выявить увеличение, консистенцию селезёнки; увеличенные внутрибрюшные лимфоузлы

#### **Имунофенотипирование.**

Метод, основанный на реакции антител с антигенами и используемый для определения специфических типов клеток в образцах крови, костного мозга или лимфатических узлов.

## Флюоресцентная *in situ* гибридизация.

Этот метод, зачастую называемый FISH, позволяет выявить хромосомные аномалии. *In situ* означает нечто, происходящее в его естественном или первоначальном месте. Этот метод дает возможность исследовать гены в их природном положении.

## 6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности

### Тестовый контроль

**1. Какие из перечисленных синдромов не встречаются в гематологии?**

- А. Анемический
- Б. Ангинозный
- В. Плеторический
- Г. Сидеропенический
- Д. Гиперпластический

**2. Какие симптомы входят в сидеропенический синдром?**

- А. Истончение ногтевых пластинок
- Б. Некротическая ангина
- В. Боли в костях
- Г. Гиперемия кожи лица, верхней половины туловища
- Д. Увеличение селезенки

**3. Какие симптомы входят в плеторический синдром?**

- А. Ретикулоцитоз
- Б. Патологические переломы
- В. Желание есть мел, известку
- Г. Бледность кожных покровов и слизистых
- Д. Кожный зуд после водных процедур

**4. Какие симптомы входят в гемолитический синдром?**

- А. Увеличение селезенки
- Б. Ретикулоцитоз
- В. Увеличение непрямого билирубина
- Г. Желтушность кожных покровов
- Д. Все перечисленные

**5. Морфологическое исследование крови включает:**

- А. Определение числа эритроцитов
- Б. Определение числа лейкоцитов
- В. Соотношение отдельных форм лейкоцитов

- Г. Определение числа тромбоцитов
- Д. Все перечисленное

**6. Патологию плазменных факторов свертывания отражает:**

- А. Время свертывания
- Б. Время кровотечения
- В. Протромбиновое время
- Г. Протромбиновый индекс
- Д. Активированное тромбoplastиновое время частичное

**7. Количественное или функциональное состояние тромбоцитов отражает:**

- А. Время свертывания
- Б. Время кровотечения
- В. Протромбиновое время
- Г. Протромбиновый индекс
- Д. Активированное тромбoplastиновое время частичное

**8. Наиболее точные сведения о составе костного мозга получают при:**

- А. Морфологическом исследовании костного мозга (стерильной пункции)
- Б. Трепанобиопсии крыла подвздошной кости
- В. Пункции лимфатических узлов
- Г. Морфологическом исследовании крови
- Д. Все перечисленное верно

**9. Перечислите типы кровоточивости по Баркагану**

- А. Петехиально-пятнистый
- Б. Гематомный
- В. Гематомно-пятнистый
- Г. Васкулитно-пурпурный
- Д. Ангиоматозный.

### Ситуационные задачи по теме.

**Задача №1.** Больной А., 65 лет, обратился по поводу увеличения лимфоузлов разных групп, что он заметил несколько недель назад.

Объективно: Прощупываются лимфоузлы: шейные, подмышечные, паховые; безболезненные, подвижные, тесто ватой консистенции. Бледность кожных покровов и слизистых. В остальном без особенностей.

Анализ крови: Нв-88г/л, лейкоц.- $75 \cdot 10^9$ /л, п/я-2%, с/я-8%, лимф.-90%, тромб.- $100 \cdot 10^9$ /л, ретикул.-5%.

Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?

**Задача №2.** Больной Г., 52 лет, поступил в терапевтическое отделение с жалобами на кровоточивость десен, боли в ногах, мигреноподобные головные боли, кожный зуд, усиливающийся после приема ванны, приступообразные боли в пальцах стоп. Болен около года.

Объективно: кожные покровы с красно-цианотичным оттенком, особенно на лице и ладонях. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны легких и сердца без особенностей. Печень у края реберной дуги, селезенка выступает из подреберья на 1 см, плотная, безболезненная.

Анализ крови: Нв-201г/л, эр.- $6,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц.- $10,3 \cdot 10^9$ /л, баз.-0, зоз.-5%, п/я-6%, с/я-60%, лимф.-24%, мон.-5%, тромб.- $500 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-1 мм/час.

Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?

**Задача №3.** Больной Х., 58 лет, жалобы на слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, периодические носовые кровотечения, шесть месяцев назад перелом ребра. Объективно: бледность кожных покровов и слизистых. Пальпация поясничного отдела позвоночника болезненна. Лимфоузлы не увеличены.

Анализ крови: Нв-78г/л, эр.- $3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц.- $4,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-68мм/час, общий белок-115г/л.

Какие исследования необходимы для постановки диагноза?

**Задача №4.** Больной К., 20 лет, в течение трех дней беспокоит кашель, насморк, субфебрильная температура. Принимал амидол ери н. 11а четвертый день заметил подкожные кровоизлияния на коже груди и конечностей, были повторные носовые кровотечения.

Объективно: распространенные петехиальные и подкожные кровоизлияния. Положительные симптомы щипка и жгута. В остальном без особенностей.

Анализ крови: НБ-105г/л, лейкоц.- $5,8 \cdot 10^9$ /л, формула не изменена, тромб.- $15 \cdot 10^9$ /л.

Какое исследование необходимо для определения центрального или периферического характера тромбоцитопении?

**Задача №5.** Больной Р., 25 лет, госпитализирован по поводу кровотечения из десен, лихорадки, общей слабости, одышки при ходьбе. Заболел неделю назад.

Объективно: температура тела  $39^{\circ}\text{C}$ . Бледность, увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Множественные петехии и подкожные кровоизлияния. Пульс 100уд./мин., АД-110/50 мм рт ст Пальпируются увеличенные печень и селезенка.

Анализ крови: НБ-56г/л, лейкоц.- $2 \cdot 10^9$ /л, зоз.-1%, баз.-1%, нейтр-30%, лимф.-62%, мон.-6%, тромб.- $20 \cdot 10^9$ /л. Какие исследования необходимы для постановки диагноза?

**Задача №6.** Больная А., 63 лет, жалобы на общую слабость и одышку при ходьбе, постепенно нарастающие в течение нескольких месяцев, анамнез без особенностей. Питание достаточное. Вредных привычек нет. Медикаменты не принимала.

Объективно: бледность и субиктеричность слизистых и кожи. Седые волосы. Язык красный, гладкий.



Анализ крови: НЬ-83г/л, эр.- $2,3 \cdot 10^{12}$ /л, ретикул.-2%, тромб.-  $11 \cdot 10^9$ /л, лейкоц.-  $3,5 \cdot 10^9$ /л. Железо сыворотки крови-27мкмоль/л, билирубин-32млмоль/л, непрямо-27мкмоль/л. Проба Кумбса отрицательная.

Какие исследования необходимы для постановки диагноза?

**Задача №7.** Больной 62 лет, поступил с жалобами на лихорадку, ночные поты, потерю в весе, зуд. Болен в течение трех лет. При осмотре пальпируются увеличенные подвижные, не спаянные с кожей, плотноэластические лимфоузлы, в шейнонадключичной области справа сливающиеся между собой в конгломераты. Легкие и сердце без особенностей. Печень у реберной дуги. Селезенка выступает на 3 см из-под реберной дуги.

Анализ крови: НЬ-100г/л, тромб.- $200 \cdot 10^9$ /л, лейкоц.~ $3,2 \cdot 10^9$ /л, э-11%, п/я.4%, с/я.62%, лимф.14%, мон.6%, СОЭ 20 мм час. Какие методы обследования необходимо провести для подтверждения диагноза.

**Задача №8.** Больная Ф., 43 лет, работала маляром 15 лет, имела контакт с ароматическими углеводородами, включая бензол. 5 лет назад стала отмечать нарастающую общую слабость, утомляемость на работе, в последние 3 года обильные и длительные менструации, появление спонтанных синяков на коже. При осмотре; пониженного питания, кожа бледная, экхимозы. Лимфоузлы не увеличены. АД 110/70 мм рт ст, пульс 96 в мин.

Анализ крови: НЬ-88г/л, эр.- $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП-0,8, ретикул.-2%, тромб.-  $90 \cdot 10^9$ /л, лейкоц.- $4,6 \cdot 10^9$ /л, п/я-3%, с/я-37%, лимф.-44%, эоз.-8%, мон.-8%. Какие исследования необходимы для постановки диагноза?

## **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой:**

1. «Метод иммунофенотипирования для диагностики лейкозов»,
2. «Цитогенетическая диагностика лейкозов».

### **1. Тема 2. Дифференциальная диагностика анемий. Железодефицитные и В12-дефицитные анемии.**

**2.Значение темы.** Железодефицитные анемии (ЖДА) различной этиологии встречаются во всем мире чаще, других анемий. Наиболее часто ЖДА встречается у детей, подростков, женщин детородного возраста. Значительно учащается ЖДА в подростковом возрасте, причем у девушек намного чаще, чем у юношей. Очень широко распространена железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. Сама по себе гематологическая характеристика этой анемии и выявление признаков сидеропенического синдрома у больных нетрудна для врача. Нужно только не забывать, что одной из частых причин этой анемии являются опухоли различной локализации. Вот почему изучение проблемы ЖДА в клинике внутренних болезней является важным и чрезвычайно актуальным.

**В 19 веке В<sub>12</sub> – дефицитная анемия считалась злокачественной, приводящей к развитию комы и к смертельному исходу. В настоящее время получен хороший терапевтический эффект от применения витамина В<sub>12</sub> парентерально. К этой группе анемий относят анемии, в**

возникновении которых главная роль принадлежит дефициту витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты. Этот вид анемии называют еще мегалобластной, так как при дефиците витамина В<sub>12</sub> нарушается нормальное созревание клеток красного ряда и в костном мозге обнаруживаются мегалобласты 20 - 40 %. Все это разбирается со студентами на примере гематологического отделения ККБ. **Профессиональное значение темы:** подготовка специалиста, ориентирующегося в вопросах диагностики, лечения больных с железодефицитной и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиями. **Личностное значение темы:** побудить у студентов желание совершенствовать свои познания по анемиям, как патологии, с которой встречаются врачи почти всех специальностей (терапевты, хирурги, педиатры и др.).

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений студент должен знать этиологию, клинические синдромы при ЖДА и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиях, методы обследования, провести дифференциальный диагноз с другими анемиями, иметь представление о современных методах терапии, знать механизм действия различных групп лекарств..

Иметь представление о клиническом анализе крови при ЖДА и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиях. Анализ крови при ЖДА характеризуется снижением гемоглобина менее 100 г/л и эритроцитов менее  $3,0 \times 10^{12}/л$ . Цветовой показатель ниже 0,8 (гипохромия). Анизо – и пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов +++ . СОЭ незначительно ускорена. Количество лейкоцитов, формула и количество тромбоцитов не изменяются. Пример анализа крови: эритроциты  $3,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 60 г/л, цв.п 0, 6 тромбоциты  $224, 2 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $6,2 \times 10^9/л$ , формула: палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 68 %, лимфоциты 20 %, моноциты 8%, эозинофилы 2 %, СОЭ 26 мм; гипохромия +++ , анизоцитоз +++ , пойкилоцитоз +++ . Заключение: выраженная гипохромная анемия, формула без патологии, умеренно ускоренная СОЭ, выраженные изменения в эритроцитах (гипохромия, анизо- и пойкилоцитоз). Диагноз: ЖДА. Причину нужно устанавливать дополнительно.

Анализ крови при В<sub>12</sub> - дефицитной анемии: снижение гемоглобина и эритроцитов от умеренного до очень низких показателей. Цветовой показатель всегда больше 1,0 (гиперхромия). Макроформы эритроцитов с наличием в них телец Жолли и колец Кэбота, гиперхромия. Могут быть в периферической крови мегалоциты (гигантские эритроциты). СОЭ умеренно ускорена. Может быть лейко - и тромбоцитопения. Формула не изменена, но могут быть полисегментированные нейтрофилы. Пример анализа крови: эритроциты  $1,32 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 52 г/л, цв. пок. 1,1, ретикулоциты 0,2 %, тромбоциты  $86,4 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $3,2 \times 10^9/л$ , формула: палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 58 %, лимфоциты 26 %, моноциты 10 %, эозинофилы 4 %, СОЭ 36 мм/час, макроцитоз, в эритроцитах тельца Жолли, кольца Кэбота. Полисегментированные нейтрофилы. Заключение: тяжелая гиперхромная анемия, гипорегенераторная, умеренная лейкопения и тромбоцитопения, формула без патологии. Есть изменения размеров эритроцитов и специфические включения (тельца Жолли, кольца

Кэбота). Полисегментированные нейтрофилы. Диагноз: В<sub>12</sub>- дефицитная анемия (причину нужно устанавливать).

Студент должен иметь представление о технике стеральной пункции, показаниях к ней, знать трактовку. Стеральная пункция выполняется иглой Кассирского на уровне третьего межреберья грудины в положении больного лежа на спине после обработки кожи йодом и спиртом. Показания: подозрение на заболевание крови (лейкозы, множественная миелома, апластическая и рефрактерные анемии, В<sub>12</sub>- дефицитная анемия, тромбоцитопении, подозрение на метастазы рака в костный мозг). Пример миелограммы при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии: в костном мозге смешанное (нормо - мегалобластическое) крове-творение, красный росток раздражен и в его составе присутствуют мегалобласты ( в норме они отсутствуют). Мегалобласты представляют собой большие клетки с ядром. Для мегалобластов характерно раннее появление в цитоплазме клетки гемоглобина при отставании в развитии ядра.

Иметь навыки определения длинника и поперечника селезенки. Пальпация проводится в положении лежа на спине и на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. Перкуссия селезенки осуществляется в положении больного стоя и лежа на правом боку тихо от ясного звука к тупому. В норме селезеночная тупость определяется между 9 и 11 ребрами, размер 4 – 6 см (поперечник). Длинник селезенки перкутируют по 10-му ребру, в норме он равен 6 – 8 см.

Иметь навыки пальпации периферических лимфоузлов. При пальпации лимфоузлов необходимо отмечать их величину (в сантиметрах или сравнивая с известными предметами), консистенцию, чувствительность и взаимосвязь между собой и с окружающими тканями. Пальпацию лимфоузлов проводят по ходу m. Sternoclaido-mastoideus, затылочных мышц, в подчелюстных подмышечных, кубитальных и паховых областях.

#### **4. План изучения темы:**

##### **4.1. Самостоятельная работа:**

- в палате у постели курируемого больного
- с историей болезни курируемого пациента
- демонстрация куратором практических навыков по осмотру больного
- беседа с больным - 60 минут

##### **4.2. Исходный контроль знаний: тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос - 20 минут**

**4.3. Самостоятельная работа по теме: разбор больных с ЖДА и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиями. Доклад куратора по жалобам, анамнезу, осмотр больного. Выделение синдромов клинических и гематологических. Выработка представления о больном. Постановка диагноза с учетом морфологического варианта. Обсуждение тактики лечения больного, достижения в лечении. Обсуждение дальнейшей (амбулаторной) тактики ведения больных. Разбор анализов крови при ЖДА и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиях. Заслушивание рефератов: «Обмен железа в норме и при патологии», «Принципы лечения витамином В<sub>12</sub>» - 40 минут**

4.4. Итоговый контроль знаний: решение ситуационных задач; подведение итогов - 30 минут

## 5. Основные понятия и положения темы (наглядные формы – таблицы, схемы, алгоритмы и др.).

**Анемия** - снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов в единице объема крови.

### Критерии анемии (по данным ВОЗ)

Половозрастные группы	Гемоглобин (г/л)
Мужчины	135
Женщины	115
Беременные	110
Дети (от 6 мес. до 6 лет)	110
Дети (от 6 до 18 лет)	120

### Разделение анемий по признаку цветности эритроцитов

Цветовой показатель	Виды анемий
Нормохромия эритроцитов (ЦП=0,9-1)	<i>Гемолитические Апластическая Парциальная красноклеточная аплазия Анемии хронических заболеваний (могут быть гипохромными)</i>
Гипохромия эритроцитов (ЦП<0,8)	<i>Железодефицитные. Сидероахрестические. Талассемия Анемии хронических заболеваний (могут быть нормохромными)</i>
<i>Гиперхромия эритроцитов (ЦП&gt;1,1)</i>	<i>В 12 дефицитные анемии Фолиеводефицитные анемии</i>

### Классификация анемий

По Идельсону Л.И. (1979 год). **I. Анемии, связанные с кровопотерей:** острые постгеморрагические анемии, хронические постгеморрагические анемии. **II. Анемии, связанные с нарушенным кровообразованием:** 1. Анемии, связанные с нарушением образования гемоглобина: анемии, связанные с дефицитом железа (железодефицитные анемии); анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические). 2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии): анемии, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (В<sub>12</sub> - дефицитная анемия); анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты (фолиеводефицитная анемия). 3. Анемии, связанные с нарушением процессов деления эритроцитов (дизэри-тропоэтические анемии): наследственные дизэритропоэтические анемии, приобретенные дизэритропоэтические анемии. 4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (гипопластические и апластические анемии): наследственные формы, приобретенные формы. **III. Анемии, связанные с повышенным кроворазрушением (гемолитические анемии):** 1. Наследственные гемолитические анемии: наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов; наследственные

гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов; наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина 2. Приобретенные гемолитические анемии: гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные); гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией (болезнь Маркиафавы-Микели); гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов; гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов; гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (дефицит витаминов E, B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты); гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (плазмодий малярии).

**Основные патогенетические варианты анемий:** I. Железодефицитная анемия. II. Анемии, связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические). III. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии): анемии, связанные с дефицитом витамина B<sub>12</sub>; анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты. IV. Анемии, обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия). V. Анемии, связанные с повышенным кроверазрушением (гемолитические анемии). VI. Анемии, связанные с нарушением регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

Среди анемий нет никакой интоксикации: «токсический» патогенез анемии не известен.

Можно четко выделить, как минимум пять степеней тяжести анемии: анемия без клинических проявлений; анемический синдром умеренной степени выраженности; выраженный анемический синдром; анемическая прекома; анемическая кома.

**Диагностический поиск причины анемического синдрома.** Определение наличия анемического синдрома и его выраженности. Определение патогенетического варианта анемии. Поиск заболевания, лежащего в основе анемии у данного больного. Не назначать лечение препаратами железа до определения уровня сывороточного железа. Если больной получает препараты железа, их необходимо отменить на 5 - 7 дней, после чего следует определить содержание железа в сыворотке. Не назначать витамин B<sub>12</sub> или фолиевую кислоту до подсчета ретикулоцитов и пункции костного мозга. При невозможности исследовать костный мозг и подозрение на B<sub>12</sub> дефицитную анемию, после определения исходного уровня ретикулоцитов, допустимо провести несколько инъекций витамина B<sub>12</sub> с последующим исследованием количества ретикулоцитов на протяжении 3 - 7 дней лечения для выявления ретикулоцитарного криза. Не назначать при неясных анемиях одновременно препараты железа, витамина B<sub>12</sub> и фолиевую кислоту. Не проводить трансфузии эритроцитов при отсутствии жизненных показаний; при подозрении на острый лейкоз не назначать никакой терапии без консультации с гематологом.

**Дополнительные методы инструментального и лабораторного обследования:** УЗИ органов брюшной полости, почек, малого таза. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, желудочно - кишечного тракта, включая компьютерную и ЯМР- томографию. Эндоскопическое исследование желудка кишечника, режее мочевого пузыря. Трепанобиопсия (без этого исследования нельзя диагностировать апластическую анемию). Исследование системы гемостаза. Исследование функции почек. Иногда диагностическая лапаротомия (опухоль тонкого кишечника). Врач обязательно должен обосновывать показания к назначению наиболее информативного и необходимого в данной ситуации метода. Такой подход позволит избавить больного от ненужных исследований и сделать диагностический поиск более эффективным, рациональным и экономичным.

### **Железодефицитные анемии.**

ЖДА - широко распространенные болезни, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, в результате нарушается образование гемоглобина и в дальнейшем эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. До развития малокровия у больных наблюдаются признаки тканевого дефицита железа - латентный дефицит железа.

**Распространенность ЖДА.** ЖДА распространены во всех странах мира. Около одной трети населения земли имеют дефицит железа. В целом женщины страдают этим заболеванием значительно чаще, чем мужчины, хотя после 60 лет эта разница исчезает. Наиболее часто ЖДА встречается у детей, подростков, женщин детородного возраста.

**Этиология и патогенез.** Наиболее частой причиной ЖДА являются кровопотери, особенно длительные, постоянные, хотя и незначительные. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи. Физиологическое всасывание железа из пищи ограничено. Обычно мужчины получают с пищей 18 мг железа, из которых может всасываться 1-1,5 мг, женщины 12-15 мг железа, из которых всасывается 1-1,3 мг. При повышенных потребностях организма в железе из пищи может всасываться максимум 2 - 2,5 мг. Дефицит железа развивается, когда организм теряет его более 2 мг/сутки. При нормальном содержании железа в пище, обычном питании и нормальном кишечном всасывании и без кровопотерь у мужчин не должен развиваться дефицит железа. У женщин к тем расходам, что и у мужчин, прибавляются потери железа с кровью во время менструаций, расходы железа, связанные с беременностями, родами, лактацией. В связи с этим у женщин очень часто потребности в железе превышают всасывание железа из пищи. Это и становится наиболее частой причиной ЖДА. Большое значение в патогенезе ЖДА у женщин имеют беременности. Одна беременность и лактация без предшествующего дефицита железа не приводят к существенному опустошению запасов железа, но уже 2-я беременность, наступившая вскоре после первой, или первая беременность на фоне скрытого дефицита железа приводит к недостатку железа в организме. При каждой беременности, родах, лактации женщина теряет не менее 700 - 800 мг железа. Значительное место в

развитии ЖДА занимают кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Они являются самой частой причиной дефицита железа у мужчин и второй по частоте причиной у женщин. Такие кровопотери могут быть следствием геморроя, ЯБ желудка или 12-перстной кишки, опухолей желудка или кишечника, дивертикулов различной локализации, глистных инвазий, эрозий слизистой оболочки желудка при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Ранее большое значение в патогенезе ЖДА придавали нарушению желудочной секреции. Атрофический гастрит с ахилией считали самой частой причиной ЖДА. Но ахилия может лишь способствовать развитию ЖДА при значительных потребностях в железе. Само по себе нарушение желудочной секреции не приводит к ЖДА. Пищевые продукты как животного, так и растительного происхождения содержат железо как в форме гема, так и в виде двухвалентных и трехвалентных ионов. Всасывается двухвалентное железо и железо, входящее в состав гема. Количества железа, способного всосаться при нормальной секреции и при ахилии, достаточно, чтобы покрыть нормальные расходы железа. При повышенных расходах железа его всасывание из пищи значительно увеличивается. Это увеличение больше при нормальной секреции, чем при ахилии. Следовательно, пониженная желудочная секреция может стать дополнительным фактором, способствующим развитию дефицита железа при повышенных потребностях организма в нем. Дефицит железа у взрослых людей может быть связан с нарушением кишечного всасывания железа при хронических энтеритах, после обширных резекций тонкой кишки. В этих случаях нарушается всасывание не только железа, но и других веществ.

**Клиническая картина.** Развитие недостатка железа происходит постепенно в 3 этапа. Первый этап - прелатентный ДЖ (доклинический) проявляется снижением уровня сывороточного ферритина. Второй этап - латентный ДЖ. На этом этапе разворачивается клинико-лабораторный синдром тканевого дефицита железа или сидеропенический синдром, обусловленный недостатком транспортного и тканевого железа (эпителиальные, мышечные симптомы, *pica chlorotica*). В лабораторных тестах отмечается снижение концентрации сывороточного железа, увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкий процент насыщения трансферрина. Третий этап ДЖ - железodefицитная анемия (ЖДА). При значительном снижении гемоглобина на первый план выступают симптомы, связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обмороки. Нередко больные жалуются на головную боль, чаще в душном помещении. Однако эти симптомы присущи не только железodefицитной анемии, но и другим формам малокровия. Дефициту железа, даже и при отсутствии анемии, свойственны так называемые сидеропенические симптомы: выраженные изменения кожи, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах малокровия, мышечная слабость, не соответствующая глубине анемии, извращения вкуса (патофагия) и запаха (патоосмия). У больных часто наблюдаются сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит. При тяжелых формах ЖДА выпуклые ногти становятся уплощенными и

даже вогнутыми, резко истончаются, ломаются. Часто описывают койлонихии (ложкообразные ногти) как симптом дефицита железа у взрослых и детей. Глоссит, выражающийся в появлении боли и покраснении языка, атрофии его сосочков, считающийся признаком только дефицита витамина В<sub>12</sub>, нередко встречается также при железодефицитной анемии. Бывает дисфагия, которую ошибочно расценивают как опухоль пищевода. Характерный признак дефицита железа - мышечная слабость, наблюдаемая у большинства больных. Дефицит железа вызывает нарушение желудочной секреции, иногда гистаминоупорную ахилию. Почти у половины больных обнаруживается атрофический гастрит. При дефиците железа как у взрослых людей, так и у подростков бывает извращение вкуса (pica chlorotica). Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок и нередко не могут есть мясо и рыбу. Особенно обращает на себя внимание употребление льда (погофагия), а также сырой крупы, теста, сырого мясного фарша. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, скипидара, резины и даже мочи. Причина этих извращений полностью не ясна. Можно только говорить о четкой зависимости этих необычных склонностей от дефицита железа.

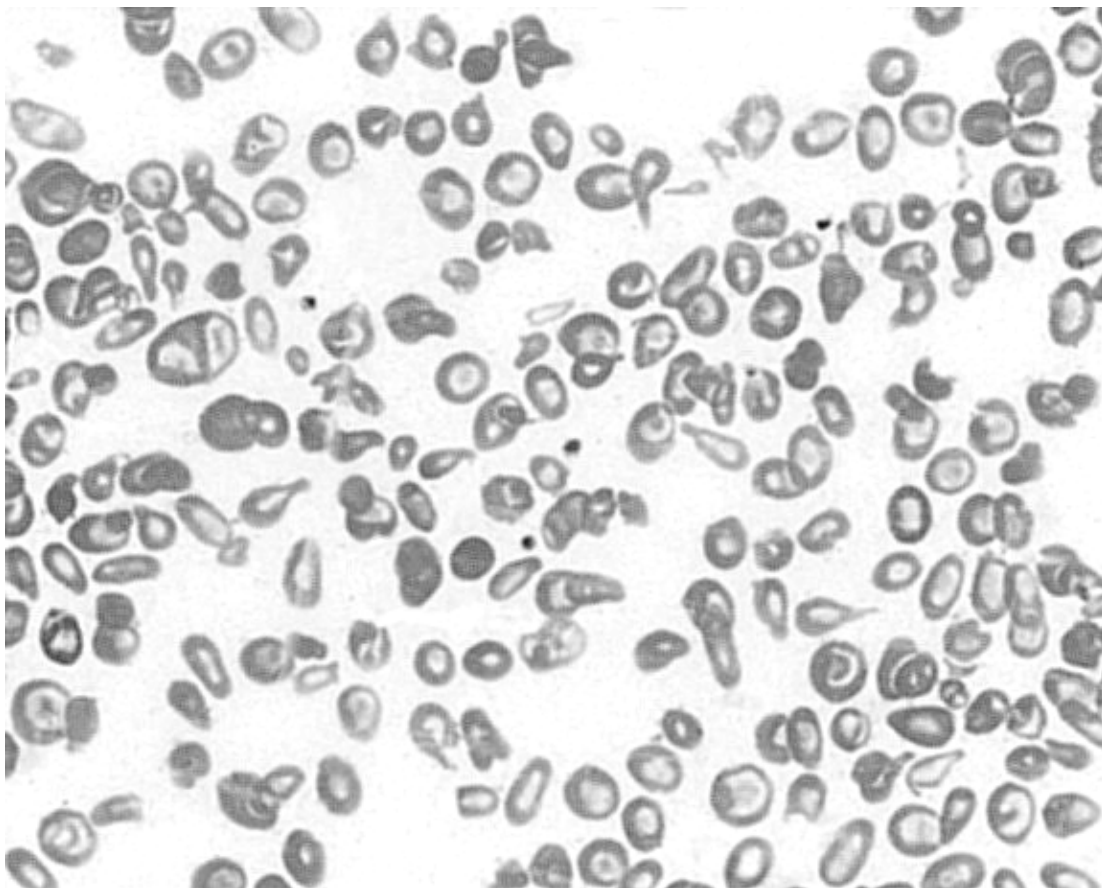
**Лабораторные признаки ЖДА.** Наиболее характерный лабораторный признак - микро-цитарная гипохромная анемия. Содержание гемоглобина при ЖДА может колебаться от 20 - 30 (редко) до 110 г/л в зависимости от степени дефицита железа. Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным до 1,5 - 2,0 x 10<sup>12</sup>/л. Пропорционально снижению числа эритроцитов снижается и уровень гематокрита. Резко снижается средняя концентрация гемоглобина в эритроците. Цветовой показатель (ЦП) рассчитывается по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Нв} \times 3}{\text{эритроциты} \times 10^{12}}$$

где Нв - содержание гемоглобина, г /л; эритроциты - содержание эритроцитов в 10<sup>12</sup>/л.

При просмотре мазка крови видно, что эритроциты гипохромные. Кроме гипохромии ЖДА вызывает анизоцитоз эритроцитов (неодинаковую величину со склонностью к микроцитозу). При дефиците железа выражен пойкилоцитоз, эритроциты бывают самой различной формы.





Гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз

Содержание ретикулоцитов при ЖДА может быть в пределах нормы (до 2%), но иногда несколько повышено (из-за препаратов железа, значительного кровотечения). Содержание тромбоцитов при ЖДА в пределах нормы. В костном мозге при ЖДА увеличено количество базофильных и полихроматофильных эритроцитов за счет уменьшения количества оксифильных форм. Характерная особенность костного мозга ЖДА - снижение количества сидеробластов - эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа. Исследование сидеробластов костного мозга помогает в диагностически трудных случаях. Наиболее широко используется определение сывороточного железа. Нормальное содержание железа сыворотки 70 - 170 мкг/дл, или 12,5 - 30,4 мкмоль/л. Содержание железа сыворотки при выраженной ЖДА снижается до 10 - 30 мкг/дл (1,8 - 5,4 мкмоль/л), при нетяжелой до 40 - 60 мкг/дл (7,2 - 10,8 мкмоль/л). Кроме исследования сывороточного железа, для изучения запасов железа принято определять железосвязывающую способность сыворотки (ЖССС) – это количество железа, которое может связываться с трансферрином. В норме около 1/3 трансферрина насыщено железом, а 2/3 его свободны и могут присоединять значительное количество железа. В норме общая железосвязывающая способность сыворотки колеблется от 170 до 470 мкг/дл (30,6 - 84,6 мкмоль/л). Еще один показатель - коэффициент насыщения. Это процент железа сыворотки в общей железосвязывающей способности сыворотки. В норме он колеблется от 16 до 54. При ЖДА увеличивается общая железосвязывающая способность сыворотки, значительно

увеличивается латентная железосвязывающая способность и резко снижается процент насыщения трансферрина. Обычно повышается общая железосвязывающая способность, но у отдельных больных этот показатель может оставаться нормальным.

**Дифференциальная диагностика ЖДА** проводится с другими гипохромными анемиями, протекающими с высоким содержанием железа (талассемия, анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов и гема). При гипохромных анемиях с высоким содержанием железа не наблюдаются трофические расстройства, свойственные железодефицитным анемиям, выпадение волос, ломкость ногтей, извращение вкуса, дисфагия. Талассемия, в отличие от ЖДА, сопровождается признаками повышенного гемолиза. Семейные случаи болезни, гипохромная анемия с увеличением селезенки, гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина, мишеневидность большого числа эритроцитов и базофильная их пунктация, ретикулоцитоз, раздражение красного ростка костного мозга, повышение содержания железа сыворотки характерны для гетерозиготной талассемии. ЖДА приходится дифференцировать также с анемиями, связанными с нарушением синтеза порфиринов и гема. Гипохромная анемия с базофильной пунктацией эритроцитов, ретикулоцитозом, раздражением красного ростка костного мозга с высоким содержанием сидеробластов, сочетающаяся с приступами боли в животе, полиневритом заставляет заподозрить свинцовое отравление. Сочетание гипохромной анемии с сахарным диабетом, увеличением печени, высоким содержанием железа дает основание думать о наследственной анемии с нарушением синтеза порфиринов. Необходима дифференциальная диагностика между ЖДА и анемией хронических заболеваний. При такой анемии может быть гипохромия эритроцитов, снижается содержание железа сыворотки. Дифференциальной диагностике помогает исследование железосвязывающей способности сыворотки и содержания ферритина. Этот показатель снижен при ЖДА и в пределах нормы при инфекции и воспалении.

Когда диагноз ЖДА доказан, нужно уточнить ее генез. Физиологические кровопотери у женщин являются наиболее частой причиной железодефицитной анемии. Оценить кровопотерю во время менструации по снижению гемоглобина нельзя, так как, во-первых, даже большая кровопотеря не снижает сразу уровень гемоглобина. Во-вторых, в этих случаях бывают не массивные кровотечения, а повторяющиеся небольшие кровопотери, превышающие возможности всасывания железа для покрытия его расхода. Для выявления кровопотери из желудочно-кишечного тракта используют различные методы. Если эта кровопотеря из нижних отделов толстой кишки, из прямой кишки, например связанная с кровотечением из геморроидального узла, то алая кровь видна при потере 1 - 2 мл крови. Если у больного кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, то диагностика такого кровотечения более сложна. Мелена, черный жидкий кал появляются лишь при очень значительном кровотечении, когда количество крови в кале за сутки превышает 100 мл. Существуют ряд стандартных тестов, выявляющих сравнительно небольшое количество крови в кале.

Издавна широко используются 3 реакции: Грегерсена, реакция с ортотолуидином и реакция с гваяковой смолой (реакция Деен-Вебера). Исследование желудочно-кишечного тракта необходимо у всех больных с ЖДА неясного генеза. При ЖДА недостаточно рентгенологически исследовать желудок, а на следующий день - прохождение бария по толстой кишке, поскольку очень часто врач пропускает опухоли желудочно-кишечного тракта. Необходима ирригоскопия. Врач должен помнить, что у мужчин и менеструирующих женщин самая частая причина ЖДА - кровопотери из желудочно-кишечного тракта, и больные с опухолями составляют значительную часть больных с малокровием. Если не удастся выявить источник кровотечения рентгенологически, то необходимо эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта: гастродуоденоскопия, колоноскопия. Наиболее сложна для исследования тонкая кишка. Рентгенологически удастся просмотреть верхнюю часть тонкой кишки по продолжению после исследования с барием желудка и двенадцатиперстной кишки. При доказанной кровопотере из желудочно-кишечного тракта, но не обнаруженном источнике кровотечения иногда приходится идти на диагностическую лапаротомию. Нужно помнить, ЖДА - часто ранний признак опухоли тонкого кишечника, которую легко удалить, полностью вылечив больного. Причиной ЖДА могут быть доброкачественные опухоли (лейомиомы, ангиомы) и неопухолевые заболевания желудочно-кишечного тракта (геморрой, эрозивный гастрит при грыже пищеводного отверстия диафрагмы). Источниками кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть язвы и эрозии при ЯК и болезни Крона, дивертикулы толстой кишки. Трудно выявить дивертикул Меккеля, способный обусловить кровотечение из желудочно-кишечного тракта у детей, в юношеском возрасте и реже у взрослых. В некоторых случаях образуется пептическая язва дивертикула, она может осложняться кровотечением. Источником кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть осложнения, связанные с нарушением функции анастомоза после перенесенной в прошлом резекции части тонкой кишки. Если не удастся выявить причину ЖДА, то следует исключить нарушение кишечного всасывания железа у больных с тяжелыми формами хронического энтерита или после резекции большого участка тонкой кишки.

**Лечение.** Приступая к лечению ЖДА, врач должен решить две главные задачи: 1) обнаружить и ликвидировать причину дефицита железа 2) восполнить недостающее железо в организме, включая железо, находящееся в депо. Устранение ДЖ возможно лишь при использовании лекарственных препаратов железа, предпочтительно пероральных. Для выбора оптимального препарата врачу необходимо знать современные требования к железосодержащим препаратам. 1. Разовая доза препарата железа должна содержать не менее 50 -100 мг элементарного железа (Fe<sup>2</sup>). 2. Железо должно быть двухвалентным, поскольку всасывается именно двухвалентное железо. Лучше всего абсорбируется сульфат железа. 3. Железо препарата должно легко освобождаться в кислой среде желудка и нейтральной среде 12-перстной кишки, так как максимальная абсорбция ионизированного

двухвалентного железа происходит в 12-перстной кишке. 4. Побочные действия препарата железа должны быть выражены минимально. Однако даже современные формы препаратов железа вызывают побочные явления (тошноту, металлический вкус во рту, боли в животе, запоры, реже - поносы) у 10 - 20% больных. 5. Отвечающий современным требованиям препарат железа должен быть доступным и дешевым.

**Основные принципы лечения ЖДА.** Суточная доза двухвалентного железа для взрослых должна быть не менее 150 - 200 мг. Для современных препаратов с высоким содержанием железа (сорбифер-дурулес, ферроградумет, хеферол, гемофер пролонгатум и др.) эта доза содержится всего в двух таблетках. Взрослым не стоит назначать ферроплекс, поскольку терапевтическая доза в 200 мг достигается при приеме 20 таблеток в сутки. Лечение следует начинать с приема одной таблетки (драже, капсулы), затем постепенно, в течение нескольких дней, повышать дозу до полной. Это снижает вероятность побочных проявлений препарата. Для максимального всасывания железа препарат следует принимать за 0,5-1 час до еды, запивая водой. Если появляются побочные эффекты, можно принимать лекарство во время еды. Хуже всего всасывается железо, если препарат принимается после еды. Усвоение железа повышается при добавлении аскорбиновой кислоты. Нельзя сочетать прием препарата железа с веществами, ингибирующими его всасывание. Обязателен контроль эффективности терапии препаратом железа на 9 – 12-й день лечения с помощью подсчета числа ретикулоцитов и сопоставления их с исходным уровнем. Средняя продолжительность курса лечения ЖДА составляет от 8 до 12 недель. Лечение препаратом железа следует продолжать и после купирования ЖДА на протяжении 3 - 6 месяцев для восстановления тканевого и депонированного железа. Длительность поддерживающего курса определяется степенью и давностью ДЖ. Парентеральные препараты железа имеют ограниченное применение. Их следует назначать в ситуациях, связанных с непереносимостью препаратов железа для приема внутрь и при мальабсорбции железа. Трансфузии эритроцитарной массы в лечении ЖДА применяться не должны. Исключениями, допускающими трансфузии донорских эритроцитов, являются: выраженные гемодинамические нарушения и предстоящие дополнительные кровопотери (роды, операция) при выраженной анемии (гемоглобин менее 80 г/л). ЖДА нельзя вылечить диетой или травами. Поэтому рекомендации по употреблению растительных продуктов, богатых железом (яблоки, гранаты, греча, земляника, свекла и т.п.) неверны. В настоящее время аптечный рынок России насчитывает более 30 пероральных препаратов железа. Железо входит в состав многочисленных поливитаминных средств, наиболее известен в данной группе препарат Фенюльс. Наименьшую стоимость имеет препарат Сорбифер Дурулес. Препарат Сорбифер Дурулес (Эгис, Венгрия) является современным пролонгированным препаратом, содержащим 100 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты. Таким образом, современный пероральный пролонгированный препарат железа Сорбифер Дурулес, имеющий высокую концентрацию сульфата железа в сочетании с оптимальной дозой

аскорбиновой кислоты, по показателю стоимость/эффективность имеет неоспоримые преимущества перед другими препаратами железа и может быть препаратом выбора в лечении ЖДА.

### **ПЖ для приема внутрь**

Препарат	Лекарственная форма	Количество 2-х вал. Железа
Ферроплекс	Драже	10 мг (8 - 10др/с)
Конферон	Таблетка	50 мг (3 - 4т/с)
Тардиферон	Таблетка	80 мг (1 - 2т/с)
Сорбифер-дурулес	Таблетка	100 мг (1 - 2т/с)
Фенюльс	Капсулы	45 мг.(3 - 4к/с)
Иррадиан	Драже	100 мг. (1 - 2др/с)
<i>Ферроградумет</i>	<i>Таблетка</i>	<i>105 мг (1 - 2др/с)</i>

**ПЖ для парентерального введения:** Феррум ЛЕК в/м 2 мл (100). Феррум ЛЕК в/в 5 мл (100). Ектофер в/м 2 мл (100). Венофер в/в 5 мл (100).

**Пример диагноза. Диагноз:** хроническая железодефицитная анемия, средней степени тяжести, обострение. Сопутствующий диагноз: Миома матки, кровоточащая. Хронический кровоточащий геморрой в стадии обострения. **Анализ крови** при ЖДА характеризуется снижением гемоглобина менее 100 г/л и эритроцитов менее  $3,0 \times 10^{12}/л$ . Цветной показатель ниже 0,8 (гипохромия). Анизо – и пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов +++ . СОЭ незначительно ускорена. Количество лейкоцитов, формула и количество тромбоцитов не изменяется. Пример анализа крови: эритроциты  $3,02 \times 10^{12}$  гемоглобин 60 г/л цв. показатель 0,6 тромбоциты  $124,2 \times 10^9$  лейкоциты  $6,2 \times 10^9$  формула: палочкоядерные нейтрофилы 2 % сегментоядерные нейтрофилы 68 % лимфоциты 20 % моноциты 8% эознофилы 2 % СОЭ 36 мм гипохромия+++ анизоцитоз+++ пойкилоцитоз+++.

*Ответ к анализу крови. Выраженная гипохромная анемия, формула без патологии, умеренно ускоренная СОЭ, выраженные изменения в эритроцитах (гипохромия, анизо- и пойкилоцитоз). Диагноз: железодефицитная анемия. причину нужно устанавливать дополнительно*

### **Профилактика и реабилитация больных с ЖДА.**

Больным с железодефицитной анемией рекомендуется диета, содержащая полноценные белки и легкоусвояемое железо (мясные продукты, печень, яйца, горох, фасоль, яблоки, орешки, семечки, гречневая крупа и т.д.). Профилактика скрытого дефицита железа проводится в группах риска (женщины с длительными и обильными менструациями, беременные, дети в период полового созревания, дети, рожденные от железодефицитных матерей, недоношенные и т.п.) в виде приема препаратов железа дважды в год в течение месяца. По рекомендации ВОЗ, необходимо проводить 3-6 месячные курсы сублементации (восполнения), предполагающие прием 100 мг железа и 300 мг фолиевой кислоты в сутки, что полностью предупреждает развитие анемии у беременных. Необходимо также проводить профилактику

железодефицитных состояний у доноров – максимальный объем кровосдач в год не должен превышать 800-1200 мл для мужчин и 400-800 мл для женщин. Больных с железодефицитными анемиями целесообразно направлять на климатические горные курорты, поскольку пониженное парциальное давление кислорода оказывает стимулирующее воздействие на эритропоэз.

### **Анемии, обусловленные дефицитом витамина В<sub>12</sub>.**

Анемии характеризуются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов. В крови трехростковая цитопения: снижение количества эритроцитов, тромбоцитопения и лейкопения с нейтропенией и гиперсегментацией ядер нейтрофилов. Снижается и уровень гемоглобина с одновременным повышением среднего содержания гемоглобина в эритроците (гиперхромный цветовой показатель). Характерны изменения нервной системы в виде фуникулярного миелоза, реже - атрофические изменения слизистой оболочки желудка, воспаление слизистой оболочки языка. Пернициозную (злокачественную, анемию описал в 1849 году врач из Лондона Thomas Addison. В 1872 г. врач из Цюриха Antoine Biermer назвал эту болезнь прогрессирующей пернициозной анемией, что обозначает прогрессирующее злокачественное малокровие. В 1880 г. известный немецкий врач, бактериолог и биохимик, один из основоположников иммунологии Paul Ehrlich обнаружил в костном мозге больных пернициозной анемией крупные клетки со своеобразной структурой. Он назвал эти клетки мегалобластами, что обозначает в переводе с греческого языка «огромный росток». Еще в начале XX в. эту болезнь считали неизлечимой. Через несколько лет после установления диагноза погибали все больные, у которых была диагностирована пернициозная анемия. Способ лечения был найден случайно. Один исследователь делал кровопускания собакам и, чтобы они не погибли, кормил органами коровы. Оказалось, что у собак, получавших коровью печень, содержание гемоглобина повышалось быстрее. Ученые решили попробовать использовать сырую печень при разных видах малокровия и обнаружили, что такое лечение оказывает эффект при пернициозной анемии. В 1934 г. эти ученые были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии за новый метод лечения неизлечимого до этого заболевания. Врач из Бостона William Castle в 1930 г. доказал, что в желудке имеется вещество (внутренний фактор), который необходим для всасывания внешнего фактора. Потребовалось почти 40 лет, чтобы получить в чистом виде внешний фактор и еще 15 лет для выделения в чистом виде внутреннего фактора. Внешний фактор был выделен в 1948 г. Назвали это вещество витамином В<sub>12</sub>. Изучением структуры витамина В<sub>12</sub> занималась Dorothy Crowfoot-Hodgkin. За это она была удостоена в 1964 г. Нобелевской премии. Витамин В<sub>12</sub> принято называть кобаламином. Основная форма витамина В<sub>12</sub> в плазме крови человека - это метилкобаламин. Витамин В<sub>12</sub> содержится только в пище животного происхождения: в печени, почках, мясе, яйцах, молоке и молочных продуктах. Он не содержится в пище растительного происхождения. Содержание витамина В<sub>12</sub> в печени и в почках очень высокое - 100 мкг/100 г продукта. Он освобождается в желудке под воздействием протеолитических ферментов и при кулинарной обработке пищи. Внутренний фактор - это гликопротеин. У человека внутренний фактор образуется в фундальной части и в

области тела желудка. Методом ауторадиографии было показано, что внутренний фактор секретруется париетальными клетками желудка. Внутренний фактор необходим для всасывания витамина В<sub>12</sub>. В желудке витамин В<sub>12</sub> связывается с R-связывающим протеин или R-протеином. Витамин В<sub>12</sub> в комплексе с R-протеином проходит в 12-перстную кишку. В двенадцатиперстной кишке R-протеин расщепляется трипсином. Внутренний фактор также проходит в 12-перстную кишку в несвязанном виде. Освободившийся от R-протеина витамин В<sub>12</sub> в щелочной среде в 12-перстной кишке связывается с внутренним фактором. Комплекс кобаламин - внутренний фактор продвигается по тонкой кишке и связывается со специальным рецептором внутреннего фактора. После этого начинается проникновение витамина В<sub>12</sub> в клетку слизистой оболочки тонкой кишки. Этот процесс занимает 1 - 2 часа. После всасывания витамина В<sub>12</sub> комплекс распадается и внутренний фактор разрушается. У человека может одновременно всосаться не более 1,5 мкг, или 6 - 9 мкг в сутки. Внутренний фактор необходим для всасывания витамина В<sub>12</sub>, содержащегося в пище. Этот механизм высоко эффективен. Незначительная часть витамина В<sub>12</sub> (около 1%) может всосаться без внутреннего фактора. Этот механизм срабатывает лишь после приема большой дозы витамина В<sub>12</sub> или употребления большого количества печени. После всасывания в воротной вене витамин В<sub>12</sub> связывается с белком транскобаламином. Транскобаламин II передает витамин В<sub>12</sub> костному мозгу и в места, где витамин В<sub>12</sub> откладывается. Содержание витамина В<sub>12</sub> в организм взрослого здорового человека составляет 2 - 5 мг. Печень - орган, в котором содержится основное количество витамина В<sub>12</sub>. Запасы витамина В<sub>12</sub> настолько велики, что требуется 3 - 6 лет для развития дефицита витамина В<sub>12</sub> после внезапного прекращения его всасывания.

**Этиология.** Дефицит витамина В<sub>12</sub> наступает в результате нарушения его всасывания. Всасывание витамина В<sub>12</sub> может нарушиться по трем основным причинам: отсутствие секреции внутреннего фактора, поражение тонкой кишки и конкурентное поглощение большого количества витамина В<sub>12</sub> в кишечнике. **Наиболее частая причина** нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> - это атрофия слизистой желудка, при которой отсутствует секреция хлористоводородной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Именно эту форму и называли раньше пернициозной анемией. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка могут быть следствием различных причин. В большинстве случаев витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии речь идет об аутоиммунной атрофии слизистой желудка. У большинства больных так называемой пернициозной анемией в сыворотке крови обнаруживаются антитела, направленные против цитоплазмы париетальных клеток желудка. Нарушение секреции внутреннего фактора изредка может стать следствием токсического воздействия на слизистую желудка, например алкоголя, особенно неразведенного спирта, при длительном его употреблении. Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия развивается после тотальной гастрэктомии. **Вторая по частоте причина** дефицита витамина В<sub>12</sub> - нарушение его всасывания в кишечнике. Нарушено всасывание витамина В<sub>12</sub> у больных, перенесших резекцию значительной части тощей кишки, у больных с тяжелым хроническим энтеритом, при целиакии, при тропическом спру, у больных с терминальным илеитом. Имеют место случаи нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> при

лимфомах кишечника, при радиационном поражении. **Конкурентный расход витамина В<sub>12</sub>** наблюдается при инвазии широким лентецом (*Diphyllobothrium latum*). Заражение человека дифиллоботриозом происходит при употреблении в пищу инвазированной рыбы. В России очаги дифиллоботриоза имеются в северных районах Красноярского края, в бассейнах рек Енисея, Оби, Лены, Индигирки, на Таймыре. Для своей жизнедеятельности *Diphyllobothrium latum* нуждается в значительном количестве витамина В<sub>12</sub>. Большая часть витамина В<sub>12</sub>, содержащегося в пище, потребляется паразитом, а не всасывается. Для того чтобы развилась витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, требуется 4 - 5 лет пребывания широкого лентеца в кишечнике. Конкурентный расход витамина В<sub>12</sub> наблюдается при так называемом синдроме слепой петли, когда в результате наложения анастомоза остаются участки тонкой кишки, через которые не проходит пища. В этих участках накапливается большое количество кишечной микробной флоры, которая поглощает витамин В<sub>12</sub>. Такая же ситуация наблюдается при множественном дивертикулезе тонкой кишки. В связи с тем, что витамин В<sub>12</sub> содержится в пище только животного происхождения, возникает вопрос о возможности витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии у вегетарианцев. Однако, если вегетарианцы употребляют в пищу яйца и молочные продукты, они в какой-то мере обеспечивают себя витамином В<sub>12</sub>.

**Патогенез.** Изменения в кроветворении и клетках эпителия желудочно-кишечного тракта связаны с нарушением образования тимидина и, следовательно, с нарушением образования ДНК и таким образом с нарушением деления клетки. Клетки увеличиваются в размерах и несколько напоминают клетки эмбриона, что позволило предположить, что мегалобластное кроветворение - это возврат к эмбриональному кроветворению. Мегалобластное кроветворение было представлено как вариант нормального кроветворения. В настоящее время сходство мегалобластов с эмбриональными красными ядерными клетками считают чисто внешним. Патогенез неврологических нарушений при витамин В<sub>12</sub>-дефицитных анемиях сложен и пока изучен недостаточно. По всей вероятности, изменения в нервной системе не имеют отношения к нарушению синтеза ДНК, а связаны с нарушением обмена жирных кислот.

**Клиническая картина.** При дефицита витамина В<sub>12</sub> происходит поражение кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. Постепенно у больного развиваются утомляемость, слабость, сердцебиение, иногда загрудинная боль (стенокардия), одышка при физической нагрузке. Больные нередко попадают в больницу в кардиологическое или терапевтическое отделение с диагнозом «нестабильная стенокардия» или даже «инфаркт миокарда». Многие больные в течение ряда лет перед проявлением анемии жалуются на частые поносы, диспепсические расстройства. Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия - это в основном болезнь пожилых людей. В возрасте старше 60 лет дефицит витамина В<sub>12</sub> встречается в среднем у каждого 50-го человека. Дефицит витамина В<sub>12</sub> бывает и у молодых, но очень редко. Больные чаще бывают полными с одутловатым, а при выраженной анемии - бледно - желтушным лицом. У большинства выявляется легкая желтушность склер. Иногда определяется субфебрильная температура. Некоторые пациенты жалуются на боль в языке. На языке

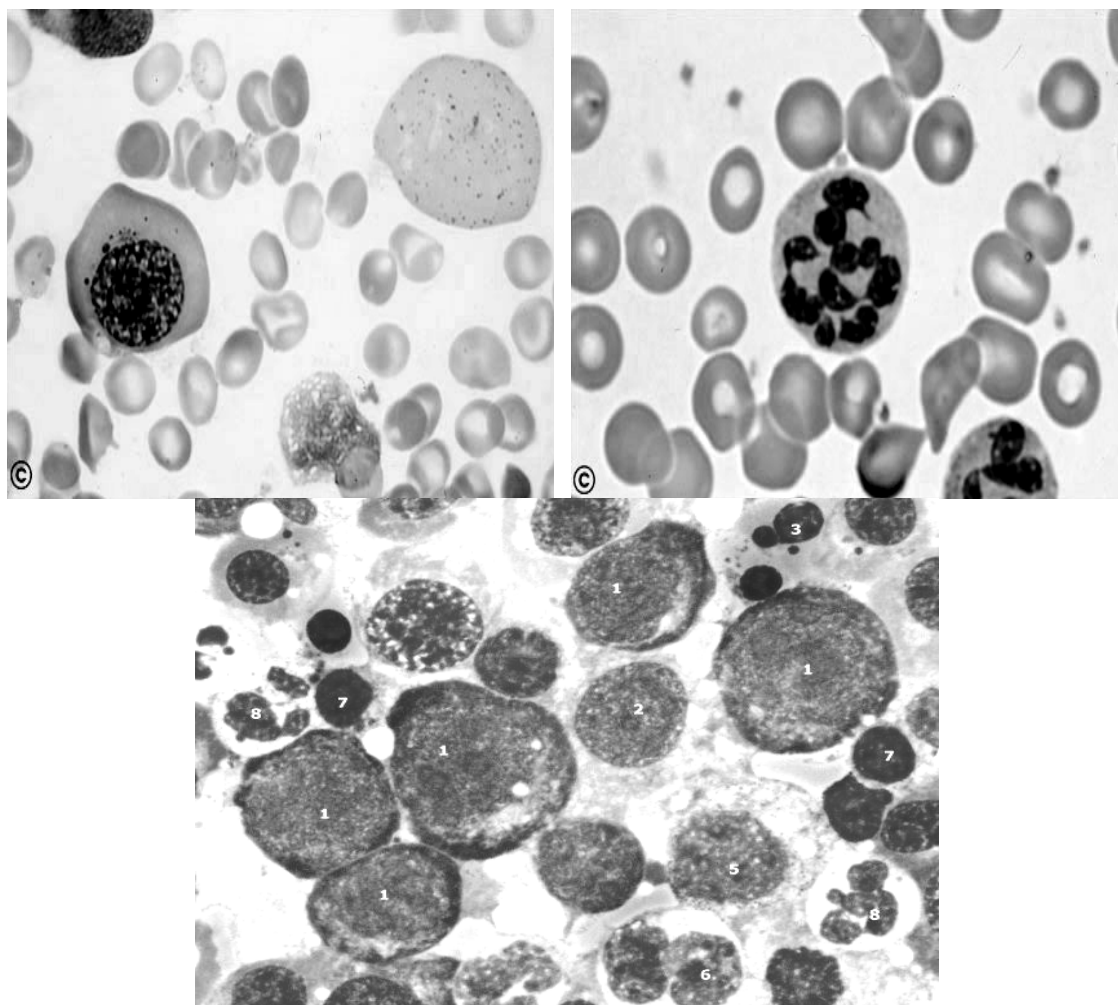


обнаруживаются участки воспаления, иногда афты, атрофия сосочков (язык Hunter). Так называемый лакированный язык встречается лишь у 10%. Вообще глоссит при анемии - не патогномоничный признак дефицита витамина В<sub>12</sub>. У ряда больных немного увеличена селезенка, а иногда и печень. Желудочная секреция у большинства пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> резко снижена. При ФГС устанавливают атрофию слизистой оболочки желудка, подтверждаемую данными гистологического исследования. Характерным признаком дефицита витамина В<sub>12</sub> является поражение нервной системы (фуникулярный миелоз) - парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавок, ощущения холода, «ватных ног», ползания мурашек, онемение в конечностях; реже возникает опоясывающая боль, напоминающая табетическую. Нередко бывает мышечная слабость, возможны мышечные атрофии. При прогрессировании процесса нарушаются поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на живот и даже выше. Руки поражаются реже и меньше, чем ноги. В тяжелых случаях нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушается вкус. Иногда появляются психические отклонения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации, описаны эпилептические припадки. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

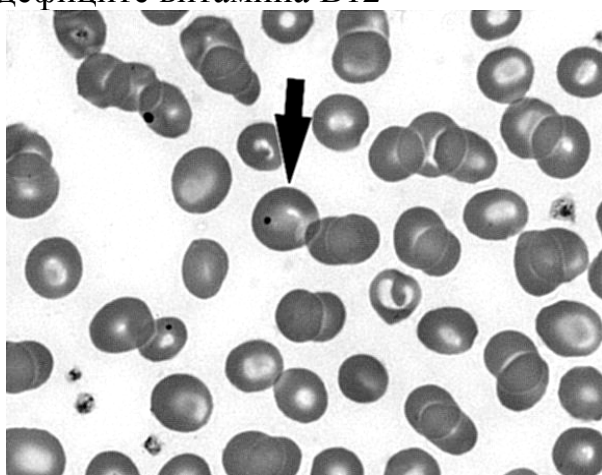
**Картина крови и костного мозга.** Наблюдается анемия, в большинстве случаев макроцитарная, цв. показатель больше 1,1. Эритроциты при дефиците витамина В<sub>12</sub> большие, часто овальной формы, во многих обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота); типичны макроцитоз, анизоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов. В периферической крови нередко обнаруживаются эритрокариоциты. Количество ретикулоцитов снижено, реже нормальное. В большинстве случаев снижено содержание лейкоцитов за счет снижения количества нейтрофилов. Характерны гиперсегментация ядер нейтрофилов, неглубокая тромбоцитопения, иногда снижение количества тромбоцитов бывает значительным.

В костном мозге наблюдается раздражение красного ростка, характерные для дефицита витамина В<sub>12</sub>, мегалобласты. Клетки миелоидного ряда в костном мозге увеличены в размерах, встречаются очень большие метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы. Количество мегакариоцитов обычно нормальное.

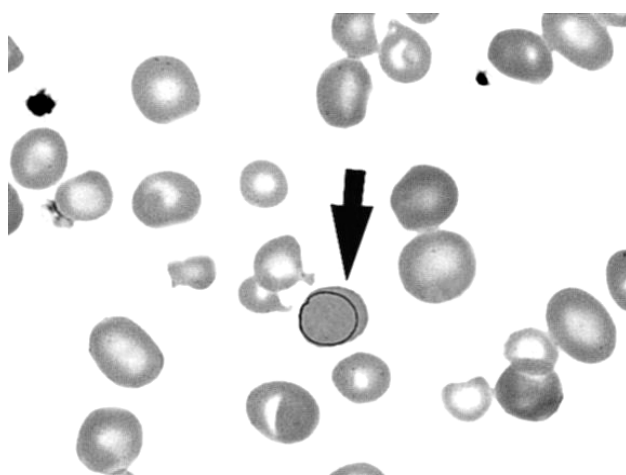
**Биохимические изменения.** Витамин В<sub>12</sub>-дефицитную анемию сопровождает умеренная гипербилирубинемия за счет непрямого. Из биохимических тестов диагностическое значение имеет определение содержания сывороточного витамина В<sub>12</sub>. Нормальное содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке 200 - 1000 пг/мл, при заболевании уровень витамина В<sub>12</sub> снижается до 10 - 150 пг/мл.



мегалоцит и мегалобласт полисегментоз нейтрофилов Костный мозг при дефиците витамина В12



тельца Жолли



кольца Кэбота

**Диагностика В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.** Нельзя начинать лечение витамином В<sub>12</sub> до установления точного диагноза. Обнаружение анемии в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией у пожилого человека дает основание в первую очередь предполагать у него анемию, связанную с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Предположение подкрепляют небольшая желтушность склер, парестезии, боль в языке, увеличение размеров селезенки. Дефициту витамина В<sub>12</sub> свойственны макроцитоз, наличие в

эритроцитах телец Жолли, тельца Кебота, низкий уровень ретикулоцитов, полисегментированность нейтрофилов. Для подтверждения диагноза необходимо исследовать содержание витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке крови. При дефиците витамина В<sub>12</sub> содержание витамина В<sub>12</sub> сыворотки крови оказывается ниже 100 пг/мл, если больной не получил хотя бы одну инъекцию витамина В<sub>12</sub>. В случае невозможности исследовать содержание витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты или недостаточной ясности ситуации необходимо исследование костного мозга. В миелограмме выявляются признаки мегалобластной анемии. После установки диагноза необходимо выяснить причину. Следует узнать, не перенес ли больной в прошлом операции (гастрэктомию, резекцию тонкой кишки), не замечал ли больной в кале члеников гельминта, напоминающих лапшу. Проводят исследование желудка, прежде всего гастроскопию, которая выявляет атрофию слизистой желудка в случае наиболее частой формы витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

**Дифференциальную диагностику** В<sub>12</sub>-дефицитной анемии проводят с другими анемиями, при которых, кроме снижения содержания эритроцитов, снижается также уровень лейкоцитов и тромбоцитов и есть признаки повышенного гемолиза (повышение уровня билирубина, увеличение размеров селезенки). Повышенный гемолиз сочетается с тромбоцитопенией и лейкопенией при аутоиммунной панцитопении и при ПНГ. При аутоиммунной панцитопении чаще всего бывает положительным тест Кумбса, тромбоцитопения чаще дает геморрагический синдром, чем при дефиците витамина В<sub>12</sub>, чаще повышено содержание ретикулоцитов, а при нелеченном дефиците витамина В<sub>12</sub> содержание ретикулоцитов обычно снижено. В костном мозге при дефиците витамина В<sub>12</sub> выявляются мегалобласты, при аутоиммунной панцитопении обнаруживаются нормальные эритрокарициты. При ПНГ обнаруживается внутрисосудистый гемолиз (появление черной мочи, гемосидерина в моче, повышение свободного гемоглобина в плазме, снижение содержания гаптоглобина). Внутрисосудистый гемолиз не характерен для витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. В связи с постоянным выделением с мочой гемосидерина при ПНГ часто снижается содержание железа, и анемия бывает микроцитарной и гипохромной, а не макроцитарной и гиперхромной, как при дефиците витамина В<sub>12</sub>. Дефицит витамина В<sub>12</sub> чаще всего бывает у пожилых, тогда как дефицит фолиевой кислоты - преимущественно у молодых женщин и у детей. Недостаток в организме фолиевой кислоты чаще всего наблюдается у беременных женщин, если они не употребляют в пищу достаточное количество овощей и фруктов, не подвергшихся кулинарной обработке. При дефиците фолиевой кислоты не бывает фуникулярного миелоза, желудочная секреция может быть снижена, однако гистоминуопорная ахилия с атрофией слизистой оболочки желудка нехарактерна. Диагностике помогает исследование содержания фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, фолиевой кислоты в эритроцитах, метилмалоновой кислоты в моче и сыворотке крови, изучение всасывания витамина В<sub>12</sub>. Наличие макроцитоза в периферической крови заставляет проводить дифференциальный диагноз с

некоторыми формами гемолитической анемии с большим количеством ретикулоцитов, так как ретикулоциты по своей величине, как правило, больше зрелых эритроцитов. Иногда макроцитоз эритроцитов наблюдается при гепатитах, при механической желтухе, у больных, перенесших спленэктомию. Характерно увеличение размеров эритроцитов для больных апластической анемией как в период обострения, так и нередко в случае ремиссии. Увеличение размеров эритроцитов наблюдается при так называемом миелодиспластическом синдроме. При появлении в костном мозге мегалобластов необходимо проводить дифференциальную диагностику с острым лейкозом, эритромиелозом. Мегалобласты в костном мозге обнаруживаются при лечении цитостатическими препаратами - метотрексатом, цитозаром.

**Лечение** В<sub>12</sub>-дефицитной анемии - задача в настоящее время легкая и благодарная. Болезнь, ранее называемая пернициозной злокачественной анемией, теперь вылечивается за несколько недель. Основным методом лечения - парентеральное введение витамина В<sub>12</sub>. Реже назначают витамин В<sub>12</sub> внутрь в больших дозах. Для парентерального введения применяют цианкобаламин и оксикобаламин. Лекарство вводят внутримышечно, реже подкожно. Водный раствор цианкобаламина очень быстро проникает в кровь, максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1,5 - 2 часа после инъекции. Введение 1 мг цианкобаламина значительно превышает количество витамина В<sub>12</sub>, которое может связаться с транскобаламинами плазмы. Для лечения витамина В<sub>12</sub>-дефицитной анемии цианкобаламин назначают по 1000 мкг в сутки. Препарат вводят внутримышечно в течение 4 - 6 недель. Гидроксикобаламин достаточно вводить через день по 1000 мкг (или 500 мкг ежедневно) в течение 4 недель. При назначении внутрь следует использовать большие дозы витамина В<sub>12</sub> (2- 4 мг в сутки), так как без внутреннего фактора всасывается менее 1% кобаламина. Фолиевая кислота при дефиците витамина В<sub>12</sub> не показана. На 3 - 4-й день от начала лечения витамином В<sub>12</sub> начинает увеличиваться содержание ретикулоцитов. Максимальный подъем ретикулоцитов выявляется на 5 - 8-й день в зависимости от выраженности анемии (ретикулоцитарный криз). После полной нормализации показателей крови проводят закрепляющую терапию. В течение 2 месяцев цианкобаламин вводят по 1000 мкг еженедельно, а затем препарат пожизненно по 1000 мкг 1 раз в месяц. Трансфузии эритроцитов следует применять лишь по жизненным показаниям - резкое нарушение гемодинамики, коматозное состояние. Лечение сырой печенью в настоящее время не применяют, поскольку есть более эффективные методы, а сырая печень может стать причиной тяжелых инфекций, глистных инвазий. Ушло в прошлое применение при дефиците витамина В<sub>12</sub> препаратов печени для парентерального введения, так как содержание витамина В<sub>12</sub> в них низкое. В случае инвазии широким лентецом следует провести дегельминтизацию. При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витамина В<sub>12</sub> (до 2000 мкг ежедневно). Во всех случаях дефицита витамина В<sub>12</sub> применение витамина должно привести к быстрой и стойкой ремиссии. Неэффективность витамина В<sub>12</sub> говорит о неправильном диагнозе.

**Профилактика и реабилитация.** Во многих странах принято исследовать содержание витамина В<sub>12</sub> сыворотки крови 1 раз в году всем лицам после 60 лет. Это дает возможность выявить начинающийся дефицит витамина В<sub>12</sub> до выявления анемии. Всем больным, перенесшим гастрэктомию, необходимо 1 раз в месяц вводить 1000 мкг витамина В<sub>12</sub>.

#### **Пример диагноза.**

**Диагноз:** Витамин В<sub>12</sub> - дефицитная анемия (симптоматическая), средней степени тяжести, хроническое течение, обострение.

**Сопутствующий диагноз:** Резекция 2/3 желудка или части тонкого кишечника (указать дату). Хронический атрофический гастрит.

**Анализ крови при В<sub>12</sub> - дефицитной анемии:** снижение гемоглобина и эритроцитов от умеренных до очень низких показателей (например, гемоглобин 50 г/л и эритроциты  $1,0 \times 10^{12}$  г/л). Цветной показатель всегда больше 1,0 (гиперхромия). Макроформы эритроцитов с наличием в них телец Жолли и колец Кэбота). Могут быть в периферической крови мегалоциты (гигантские эритроциты). СОЭ умеренно ускорена. Может быть лейко- и тромбоцитопения. Формула не изменена, но могут быть полисегментированные нейтрофилы. **Анализ крови:** эритроциты  $1,32 \times 10^{12}$  гемоглобин 52 г/л цв. показатель 1,1 тромбоциты  $46,4 \times 10^9$  лейкоциты  $3,2 \times 10^9$  ретикулоциты 0,2 % формула: палочкоядерные нейтрофилы 2 % сегментоядерные нейтрофилы 58 % лимфоциты 26 % моноциты 10 % эозинофилы 4 % СОЭ 36 мм макроцитоз, в эритроцитах тельца Жолли, кольца Кэбота. Ответ к анализу. Тяжелая гиперхромная анемия, гипорегенераторная, умеренная лейкопения и тромбоцитопения, формула без патологии. есть изменения размеров эритроцитов и специфические включения (тельца Жолли, кольца Кэбота). Диагноз: В<sub>12</sub>- дефицитная анемия (причину нужно устанавливать)

## **6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности**

### **Тестовый контроль**

#### **ЖДА**

**1. Состояния, при которых наблюдается повышенная потеря железа из организма:**

- А. Усиленная потливость при работе в горячих цехах
- Б. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта
- В. Почечные кровотечения
- Г. Маточные кровотечения
- Д. Верно все

**2. При каком состоянии дефицит железа наименее вероятен?**

- А. При отравлении свинцом
- Б. При гемодиализе
- В. При резекции желудка
- Г. При болезни рандю-ослера
- Д. При идиопатическом легочном гемосидерозе

**3. При каких заболеваниях недостаточно усваивается железо в организме?**

- А. ХПН
- Б. Ахлоргидрия
- В. Гастрэктомия, резекция желудка
- Г. Энтериты, резекция тонкого кишечника
- Д. При всех

**4. Причиной развития дефицита железа является все, кроме:**

- А. Вегетарианское питание
- Б. Повышенный расход железа во время беременности, кормления
- В. Атрофический гастрит дна желудка
- Г. Нарушение всасывания железа при хроническом энтерите и анэнтеральном состоянии

Д. Повышенная потеря крови

**5. Экзогенные факторы, приводящие к недостаточности железа: 1) однообразное питание детей на искусственном вскармливании 2) длительное соблюдение диеты с ограничением железа 3) избыточное курение 4) общий недостаток питания. Выберите:**

А. 1, 2, 3

Б. 2, 3, 4

В. 1, 2, 4

Г. 2, 3, 4

**6. У больного в анамнезе геморрой в течение 10 лет. Бледен, чсс 100, систолический шум над всеми точками сердца, на яремных венах «шум волчка». Гемоглобин 86 г/л. Ваш предположительный диагноз?**

А. Острая постгеморрагическая анемия

Б. Кровоточащий геморрой, железодефицитная анемия средней степени тяжести

В. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия

Г. Железодефицитная анемия тяжелой степени

Д. Анемия неясного генеза

**7. Какие положения, касающиеся обмена железа, правильные?**

А. Запасы железа одинаково легко восполняются при назначении препаратов железа парентерально и внутрь

Б. В состав гемоглобина входит менее трети общего количества железа в организме

В. При беременности суточная потребность в железе возрастает

Г. За сутки всасывается в среднем 10 - 15 мг железа

**8. В организме взрослого содержится:**

А. 2 - 5 г железа

Б. 4 - 5 г железа

**9. Гипохромная анемия:**

А. Может быть только железодефицитной

Б. Возникает при нарушении синтеза порфиринов

**10. У больной головокружение, шум в ушах, сердцебиение, одышка при ходьбе. Любит есть мел, угольки. Месячные нерегулярные, бывают обильными. Бледна, волосы ломкие, ногти истончены. Нв 64 г/л эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$  формула без патологии. Диагноз?**

А. Рефрактерная анемия

Б. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия на фоне злокачественного новообразования

В. Железодефицитная анемия

Г. Гипопластическая анемия

Д. Гемолитическая анемия

**11. Препараты железа назначаются:**

А. На срок 1 - 2 недели

Б. На 2 - 3 месяца

В. На всю жизнь

**12. Признаками дефицита железа является все перечисленное, кроме:**

А. Выпадение волос

Б. Ломкость ногтей

В. Иктеричность

Г. Койлонихии

Д. Извращение вкуса

**13. Для железодефицитной анемии характерны:**

А. Гипохромия, микроцитоз, сидеробласты в стернальном пунктате

Б. Гипохромия, микроцитоз, мишеневидные эритроциты

В. Гипохромия, микроцитоз, повышение железосвязывающей способности сыворотки

Г. Гипохромия, микроцитоз, понижение железосвязывающей способности сыворотки

Д. Гипохромия, микроцитоз, положительная десфераловая проба

**14. К симптомам анемии относятся:**

А. Одышка, бледность

Б. Кровоточивость, боли в костях

В. Увеличение селезенки, лимфатических узлов

**15. Изменения эритроцитов**

**периферической крови при жда: 1)**

**гипохромия эритроцитов 2) уменьшение**

**размеров и формы эритроцитов 3)**

**наличие в клетках телец жолли и колец**

**кэбота 4) снижение количества**

**гемоглобина и эритроцитов. Выберите:**

А. 1, 2, 3

Б. 2, 3, 4

В. 1, 2, 4

Г. 1, 3, 4

**16. Все лабораторные изменения**

**эритроцитов характерны для дефицита**

**железа, кроме:**

А. Гипохромия

Б. Увеличение железосвязывающей способности сыворотки

В. Анизо-пойкилоцитоз

Г. Гиперхромия

Д. Снижен уровень железа сыворотки

**17. Картина крови жда: 1) лейкоцитоз 2) лейкопения 3) низкий цветной показатель 4) гипохромия эритроцитов, анизо-пойкилоцитоз 5) тромбоцитопения.**

**Выберите:**

А. 1, 2

Б. 2, 3

В. 1, 3

Г. 2, 4

Д. 3, 4

**18. Сидеробласты-это:**

А. Эритроциты, содержащие уменьшенное количество гемоглобина

Б. Красные клетки-предшественники, содержащие негемовое железо в виде гранул

В. Красные клетки-предшественники, не содержащие гемоглобин

Г. Ретикулоциты

**19. У больной жалобы на утомляемость, обильные месячные. Нв 85 г/л эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$  цветной показатель 0,67. Какой препарат целесообразно назначить больной?**

А. Эритромаасса

Б. Витамин  $B_{12}$

В. Сорбифер

Г. Пиридоксин

Д. Гематоген

**20. У беременной выявлена жда. Прием препаратов железа вызывает рвоту. Нв 100 г/л эритроциты  $4,3 \times 10^{12}$  цв. Пок. 0,75**

**$B_{12}$  – дефицитные анемии**

**1.  $B_{12}$ -дефицитная анемия развивается при перечисленных ниже состояниях, кроме:**

А. Хронический энтерит с частыми рецидивами

Б. Синдром слепой кишки

В. Инвазия широким лентецом

Г. Гастрэктомия

Д. Хронический кровоточащий геморрой

**2. Какой фактор желудочно-кишечного тракта необходим для всасывания витамина  $B_{12}$ ?**

А. Соляная кислота

Б. Трипсин

В. Гастромукопротеин

Г. Пепсин

Д. Амилаза

**железо сыворотки 10,5. Какой из продуктов питания ей лучше употреблять для восполнения запасов железа?**

А. Телятина

Б. Зеленый горошек

В. Морковный сок

Г. Сушеные абрикосы

Д. Соевые бобы

**21. Показанием к гемотрансфузии при железодефицитной анемии является:**

А. Уровень железа ниже 10,5

Б. Тяжелое общее состояние больного с выраженным нарушением гемодинамики и снижением гемоглобина ниже 40 г/л

В. Предстоящая операция на любом уровне снижения гемоглобина

Г. Гемоглобин ниже 60 - 70 г/л, наличие головокружений и обмороков

Д. Все перечисленное выше

**22. Основные принципы лечения железодефицитной анемии правильны, кроме:**

А. Полноценная диета с высоким содержанием железа не может устранить полностью дефицит железа без применения препаратов железа

Б. Обязательно назначение препаратов железа (желательно внутрь)

В. Полноценное питание, включающее продукты с высоким содержанием железа, может устранить дефицит железа без применения железосодержащих препаратов, доза железа должны быть достаточной, а прием длительным

**3. Что может явиться причиной дефицита витамина  $B_{12}$  в организме?**

А. Гастрэктомия

Б. Рак желудка

В. Дифиллоботриоз

Г. Резекция тонкого кишечника

Д. Все перечисленное

**4. Внутренний фактор Кастла:**

А. Образуется в фундальной части желудка

Б. Образуется в двенадцатиперстной кишке

**5. У больной, вегетарианки, головокружение, парестезии в стопах, неустойчивость походки. Бледна с желтушным оттенком, есть край печени. Гемоглобин 70 г/л эритроциты  $1,5 \times 10^{12}$**

**цв. Показатель 1,4. Лейкоциты  $4,0 \times 10^9$  тромбоциты  $123,3 \times 10^9$ . ФГС:**

**атрофический гастрит. Диагноз?**

- А. Острый гепатит
- Б. Железодефицитная анемия
- В. Гемолитическая анемия
- Г. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Д. Синдром Жильбера

**6. Жалобы, характерные для дефицита витамина В<sub>12</sub>? 1) выпадение волос и ломкость ногтей 2) жжение языка 3) парестезии 4) изжога 5) извращение вкуса.**

**Выберите:**

- А. 1, 2, 3
- Б. 3, 4, 5
- В. 1, 3, 5
- Г. 2, 3
- Д. 2, 4, 5

**7. Желудочно-кишечные расстройства, наблюдаемые при анемии Аддисона - Бирмера?**

- А. Поносы
- Б. Капризный аппетит, иногда отвращение к мясу
- В. Боли и жжение в языке
- Г. Тяжесть после еды в эпигастральной области
- Д. Верно все перечисленное

**8. Неверно для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии: 1) не характерно снижение массы тела 2) заболевают только пожилые пациенты 3) всегда имеет место поражение мочеполовой системы 4) возможен фуникулярный миелоз 5) анемия гиперхромная.**

- А. 1, 2, 3
- Б. 1, 3, 4
- В. 2, 4, 5
- Г. 3, 4, 5
- Д. 2, 3

**9. Какие положения, касающиеся В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, верны?**

- А. Гиперхромный или нормохромный цветовой показатель
- Б. Макроцитоз эритроцитов
- В. Анемия может сочетаться с лейко-и тромбоцитопенией
- Г. В эритроцитах встречаются тельца Жолли и кольца Кэбота
- Д. Верно все

**10. У больного головная боль, мелькание «мушек» перед глазами, нет аппетита, чувство покалывания и онемения в**

**пальцах рук и стопах. Бледность и субиктеричность кожи и слизистых. Увеличена печень. Нв 60 г/л эр.  $1,5 \times 10^{12}$  цв. Пок. 1,2 рет. 0,2% тромбоциты  $96,0 \times 10^9$  лейкоциты  $3,2 \times 10^9$ . Диагноз?**

- А. Железодефицитная анемия
- Б. Гемолитическая анемия
- В. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Г. Острый лейкоз
- Д. Хронический гепатит

**11. Для миелограммы при дефиците витамина В<sub>12</sub> характерно:**

- А. Опустошение костного мозга
- Б. Нормобластический тип кроветворения (нет патологии)
- В. В миелограмме 50% бластов
- Г. Мегалобластический тип кроветворения
- Д. Нормобластический тип кроветворения (раздражен эритроидный росток)

**12. У больного гемоглобин 60 г/л эритроциты  $1,5 \times 10^{12}$  цв. Показатель 1,2 лейкоциты  $3,2 \times 10^9$  тромбоциты  $98,2 \times 10^9$ .**

**Для уточнения характера анемии больному сделана стерильная пункция. Какие изменения там можно ожидать?**

- А. Аплазия кроветворения по все росткам
- Б. Бластные клетки более 40%
- В. Мегалобласты 32%
- Г. Плазматические клетки более 25%
- Д. Раздражение красного ростка

**13. Перечислите типичные изменения красной крови при анемии Аддисон - Бирмера:**

- А. Резкое снижение эритроцитов и гемоглобина
- Б. Цветовой показатель больше 1,0
- В. Появление мегалоцитов в крови и мегалобластов в костном мозге
- Г. Тельца Жолли и кольца Кэбота
- Д. Все перечисленное верно

**14. Исследования для диагностики В<sub>12</sub>-дефицитной анемии: 1) тщательно обследование ЖКТ 2) анализ крови с подсчетом ретикулоцитов 3) исследование грудной клетки рентгенологическое 4) исследование костного мозга 5) анализ мочи.**

- А. 1, 3, 5
- Б. 2, 4, 5
- В. 1, 3, 4
- Г. 1, 2, 4
- Д. 2, 3, 5



**15. Для верификации анемии (гемоглобин 71 г/л и цв. Показатель 1,1) необходимо:**

- А. Определить осмотическую резистентность эритроцитов
- Б. Определить уровень билирубина
- В. Уточнить размер селезенки
- Г. Сделать стерильную пункцию и изучить состав костного мозга
- Д. Верно все перечисленное выше

**16. У больной головокружение, отвращение к мясной пище, похудание. Бледность и небольшая желтушность кожи и слизистых, болезненность при пальпации в эпигастрии. Установлен диагноз В<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Какой показатель решает диагноз?**

- А. Гиперхромия
- Б. Тромбоцитопения
- В. Мегалобластический эритропоэз
- Г. Повышение уровня сывороточного железа
- Д. Ретикулоцитопения

**17. У больной жалобы на резкую слабость, одышку. Гемоглобин 76 цветной показатель 1,1. Какие другие изменения в анализе крови характерны для данного состояния?**

- А. Макроцитоз
- Б. Полисегментоядерный нейтрофилез
- В. Тельца Жолли и кольца Кэбота
- Г. Правильно все

**18. Какое положение верно в отношении пернициозной анемии?**

- А. Предполагается наследственное нарушение секреции внутреннего фактора
- Б. Нарушение осмотической резистентности эритроцита
- В. Нарушение цепей глобина

**19. Чем обусловлены жалобы на парестезии в стопах, нарушение чувствительности и шаткая походка при дефиците витамина В<sub>12</sub>?**

- А. Энцефалопатией
- Б. Фуникулярным миелозом
- В. Длительной инфекцией
- Г. Гемолизом
- Д. Ангиопатией нижних конечностей

**20. Для диагностики В<sub>12</sub>-дефицитной анемии достаточно выявить:**

- А. Гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию

Б. Гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию и атрофический астрит

В. Гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию с определением в эри-троцитах телец Жолли и колец Кебота

Г. Гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию и мегалобластический тип кроветворения

**21. Какие исследования следует провести больному с гиперхромной анемией?**

- А. Исследование желудка и кишечника
- Б. Стерильная пункция
- В. Анализ кала на глисты
- Г. Исследование желудочного сока
- Д. Правильно все перечисленное

**22. Спленэктомия показана при всех перечисленных анемиях, кроме:**

- А. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Б. Анемия Минковского-Шоффара
- В. Аутоиммунная гемолитическая анемия с частыми гемолитическими кризами
- Г. АА с явлениями гиперспленизма
- Д. Анемия при тромбоцитопенической пурпуре

**23. Какие положения, касающиеся лечения В<sub>12</sub>-дефицитных анемий, верны?**

- А. Гемотрансфузии показаны при угрозе анемической комы
- Б. Введение витамина В<sub>12</sub> ежедневно по 500 мкг
- В. Ретикулоцитарный криз имеет место на 7-9й дни после начала лечения
- Г. При гастрэктомии необходима ежемесячная терапия витамином В<sub>12</sub>
- Д. Все перечисленное верно

**24. Какие утверждения из перечисленного верны в отношении В<sub>12</sub>-дефицитной анемии?**

- А. Обязательное введение витамина В<sub>12</sub> в достаточных дозах
- Б. Лечение дифиллоботриоза сочетают с лечением анемии
- В. При синдроме слепой кишки после лечения вит. В<sub>12</sub> проводят ревизию кишечника
- Г. При анемии на фоне опухоли желудка дальше ведение больного осуществляет онколог
- Д. Все перечисленное верно

**25. При лечении витамином В<sub>12</sub>:**

- А. Обязательное сочетание с фолиевой кислотой

Б. Ретикулоцитарный криз наступает через 12 - 24 часа от начала лечения

Г. Всем больным рекомендуется проводить гемотрансфузии

В. Ретикулоцитарный криз наступает на 5 - 8-й день от начала лечения

### **Ситуационные задачи по теме.**

#### **ЖДА**

**Задача № 1.** В клинику поступил больной, 30 лет, с жалобами на шум в ушах, потемнение в глазах, одышку при ходьбе, сердцебиения. В анамнезе у больного геморрой в течение 10 лет, периодически больной теряет кровь во время акта дефекации до I чайной ложки. Больной бледен, тахикардия 100 ударов в минуту, систолический мягкий шум над всеми точками сердца, шум «волчка» на яремных венах.

1. Выделите синдромы
2. Ваш предположительный диагноз?
3. План обследования больного
4. План лечения

**Задача № 2.** Больная, 16 лет, жалуется на головокружение, потемнение в глазах, одышку при ходьбе. Любит есть мел. В анамнезе у родителей (матери) фиброзно - кавернозный туберкулез легких. Сама девочка в прошлом здорова. Месячные с 14 лет, обычные. При осмотре бледна, с зеленоватым оттенком. Питания обычного. Волосы, ломкие, на ногтях поперечное исчерчивание. Сердце - тахикардия, систолический мягкий шум над всеми точками сердца. В анализе крови: гемоглобин 60 г/л эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$  цв.п. 0,6 тромбоциты  $167,3 \times 10^9$  лейкоциты  $6,2 \times 10^9$  формула в норме, сыв. железо снижено.

1. Ваш диагноз?
2. План обследования
3. Ваше лечение
4. Дальнейшая тактика

**Задача № 3.** Больная, 46 лет, предъявляет жалобы на головокружение, шум в ушах, сердцебиение, одышку при ходьбе. Любит есть мел. В настоящее время месячные нерегулярные, в течение ряда месяцев отсутствуют. Периодически отмечаются приливы к голове. В объективном статусе: бледна, волосы ломкие, на ногтях поперечное исчерчивание. Сердце - мягкий систолический шум над всеми точками. Анализ крови: эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$  гемоглобин 64 г/л цв.п. 0,6 формула без патологии.

1. Выделите синдромы
2. Чем страдает больная?
3. Какой характер носит нарушение гемопоэза?
4. План уточнения диагноза

**Задача № 4.** У больного жалобы на шум в ушах, отсутствие аппетита, головокружение, одышку при ходьбе, похудел. Много лет гастрит с пониженной секрецией желудка. Последний раз обследовался (анализ желудочного сока и рентгенологическое исследование желудка и кишечника) 4 года назад. В объективном статусе - без особенностей.

1. Какой синдром можно выдвинуть на первое место?
2. В каком направлении должны вестись поиски причины болезни?
3. План обследования больного
4. Какая анемия возможна при заболевании, о котором здесь идёт речь?

**Задача № 5.** Больная, 70 лет, обратилась к врачу по поводу слабости, запоров. Объективно: бледность кожи и слизистых. Тоны сердца приглушены, дующий систолический шум на верхушке. Пульс 80 в минуту. АД 110/80. В остальном без особенностей. Анализ крови: Нв 65 г/л эритроциты  $3,1 \times 10^{12}$ , цв. пок. 0,7. Железо сыворотки крови 5 мкмоль/л. При ФГС обнаружена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и единичные геморрагии на слизистой оболочке.

1. Характеристика анемии?
2. Вероятная причина?
3. Что необходимо для подтверждения диагноза?
4. Тактика лечения?

**Задача № 6.** У женщины, 42 лет, с фибромиомой матки и меноррагиями анемия: Нв 80 г/л эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$  цв.пок. 0,6. Тромбоциты и формула крови – без особенностей. Гинеколог отметила быстрый рост опухоли и прогрессирующую анемию.

1. Наиболее вероятный диагноз?
2. Какой характер носит нарушение гемопоэза и чем подтверждается?
3. Что показано больной?
2. Тактика дальнейшего ведения

**Задача №7.** У больного боли в эпигастрии, слабость. В анамнезе ЯБ 12-перстной кишки. Кожные покровы бледные, болезненность в эпигастрии. Печень и селезенка не пальпируются. Нв 80 г/л, эритроциты  $3,5 \times 10^{12}$  цв.пок.0,65 тромбоциты  $195,3 \times 10^9$  ретикул. 0,5%. Общий билирубин 12 мкмоль/л, железо сыворотки 4,5 мкмоль/л.

1. Предварительный диагноз?
2. Характер нарушений гемопоэза и чем это обусловлено?
3. Какое еще обследование необходимо больному?
4. Как лечить больного?

### **В<sub>12</sub>- дефицитная анемия**

**Задача №1.** Больной работает на рыбзаводе. В течение полугода жалуется на слабость, быструю утомляемость, боли в ногах при ходьбе, боли в желудке и в подвздошных областях, вздутие живота, тошноту, неустойчивый стул. При осмотре: бледен с желтушным оттенком. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастрии. В анализе крови: гемоглобин 83 г/л в формуле 8% эозинофилов.

1. Что является причиной анемии у этого больного?
2. Характер анемии?
3. Ваш предварительный диагноз?
4. Ваш план обследования?

**Задача №2.** Больная, 60 лет, доставлена в клинику без сознания. Со слов родственников несколько лет жаловалась на резкую слабость, одышку,

плохой аппетит. Несколько лет назад обследовалась в больнице, обнаружили анемию. В результате лечения состояние несколько улучшилось. После этого не лечилась. За несколько месяцев до поступления самочувствие больной ухудшилось, появилась слабость, одышка, отмечалось изменение походки, ухудшение аппетита, бледность. Объективно: состояние очень тяжелое, сознание отсутствует. Больная резко бледна. Кожа чистая, отеков нет. Органы дыхания - без особенностей. Сердце тоны глухие, нерезкий систолический шум над верхушкой. ЧСС 100. АД 90/60. Язык малиновый со сглаженными сосочками. Печень увеличена на 3 см, мягкая. Пальпируется край селезенки. Гемоглобин 30 г/л эритроциты  $0,75 \times 10^{12}$  цв. Пок. 1,3. Анизоцитоз, макроцитоз, встречаются мегалоциты. В эритроцитах тельца Жолли и кольца Кэбота. Имеется лейко- и тромбоцитопения. В формуле полисегментированные гигантские нейтрофилы. СОЭ 60 мм. Сахар и мочевины в пределах нормы.

1. Объясните причину бессознательного состояния у больной.
2. Сформулируйте диагноз.
3. Как его подтвердить?
4. Назначьте терапию.

**Задача №3.** Больного беспокоит слабость, чувство ползания “ мурашек “ и онемение в конечностях, боли в языке. Из анамнеза известно, что долго жил на Севере и употреблял в пищу строганину из рыбы. Объективно: бледен с желтушным оттенком. Язык «географический». Сердце: мягкий систолический шум над всеми точками сердца. ЧСС 100. Пальпируется увеличенная на 2 см печень. Нарушена поверхностная чувствительность на конечностях. Гемоглобин 55 г/л эритроциты  $1,2 \times 10^{12}$  цв. пок. 1,3. ретикулоциты 0,8%. В формуле 12% эозинофилов. В пунктате костного мозга 24% мегалобластов разной степени зрелости. Билирубин 35 ммоль/л за счет прямой фракции. АСТ 6 ед АСТ 4ед.

1. Выделите основные клиничко - лабораторные синдромы.
2. Сформулируйте предварительный диагноз.
3. Наметьте план дообследования больного.
4. Какие могут быть изменения при неврологическом обследовании?

**Задача №4.** У больной жалобы на общую слабость и одышку при ходьбе, постепенно нарастающие в течение нескольких месяцев. Анамнез без особенностей. Питание доста-точное, вредных привычек нет. Медикаменты не принимала. Объективно: бледность и субиктеричность слизистых и кожи. Язык гладкий, красный. Гемоглобин 83 г/л, эритроциты  $2,3 \times 10^{12}$  ретикулоциты 2% тромбоциты  $11,5 \times 10^9$  лейкоциты  $3,5 \times 10^9$  Анизо-пойкилоцитоз, полисегментированные нейтрофилы. Железо сыворотки крови 27 мкмоль/л, билирубин 32 мкмоль/л, непрямой 27 мкмоль/л. Проба Кумбса отрицательная.

1. Какая анемия наиболее вероятная и почему?
2. Какие особенности эритроцитов могут быть обнаружены?
3. Какие возможные особенности миелограммы?
4. Какова тактика лечения?

**Задача №5.** Больная, 65 лет, жалуется на одышку при ходьбе, общую слабость, плохой аппетит, чувство онемения в конечностях, шаткую походку. Больна 6 месяцев. Объективно: бледность кожных покровов и слизистых, с желтушным оттенком. Тоны сердца приглушены. Язык со сглаженными сосочками, печень у края реберной дуги. При неврологическом исследовании нарушение глубокой чувствительности. Анализ крови: Нв 85 г/л, цв. пок. 1,2 тромбоциты  $45,3 \times 10^9$  лейкоциты  $3,7 \times 10^9$  п/я 6 с/я 68 лимф. 20 мон. 4 СОЭ 31 мм. Билирубин -25 мкмоль/л.

1. Дайте гематологическую характеристику анемии.
2. Какое исследование необходимо для уточнения характера заболевания?
3. Назначьте лечение на первые 2 месяца (препарат, доза, способ и частота введения).
4. Критерии эффективности лечения?

**Задача №6.** Больная, 60 лет, жалуется на резко выраженную слабость, головокружение, ощущение «ватных» ног. Больна год. При осмотре: одутловатость лица, бледность кожи с желтушным оттенком, субиктеричность склер. Дыхание везикулярное, тоны приглушены, систолический шум во всех точках. Сосочки языка сглажены. Печень на 1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Анализ крови: Нв 50 г/л, эритроциты  $2,2 \times 10^{12}$  цв. пок. 1,2 лейкоциты  $2,5 \times 10^9$  эоз. 1%, п/я - 4% с/я 38%, лимф. 42%, мон. 11%, тромбоциты  $70,2 \times 10^9$  СОЭ 40 мм. Билирубин 34 мкмоль непрямой.

1. Дайте гематологическую характеристику анемии.
2. Чего не хватает в анализе крови?
3. Вероятный диагноз анемии?
4. Что ожидается в миелограмме?

**Задача №7.** У больного в анализе крови найдены следующие изменения : гемоглобин 60 г/л эритроциты  $1,5 \times 10^{12}$  цв. пок. 1,2 ретикулоциты 0,2% лейкоциты  $3,2 \times 10^9$  тромбоциты  $98,2 \times 10^9$  формула - без патологии СОЭ 25 мм. Для уточнения характера анемии больному сделана стеральная пункция.

1. Какая предположительно у больного анемия?
2. Какие изменения в стеральном пунктате можно ожидать?
3. Причины, при которых возникает дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты
4. План лечения больного?

## **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой**

1. Обмен железа в норме и при патологии
2. Принципы лечения препаратами железа
3. Сидероахрестическая анемия
4. Обмен витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в норме и при патологии
5. Принципы лечения витамином В<sub>12</sub>.
6. Дифиллоботриоз, распространение в Сибири

### **1. Тема 3. Дифференциальная диагностика анемий (апластическая и наследственная гемолитическая микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара).**

**2. Значение темы** состоит в том, что распознать апластическую анемию (АА) в начальный период заболевания трудно, так как она исподволь проявляется беспричинной слабостью, снижением трудоспособности, а чуть позже банальными проявлениями ОРЗ, ангины и тому подобное., а с появлением геморрагического синдрома возникают мысли о васкулите или болезни Верльгофа. Все это оттягивает момент своевременной и правильной, терапевтической тактики, сказываясь на неблагоприятном прогнозе для жизни больного. Гемолитическая анемия может быть проявлением самых различных заболеваний, отравлений и тому подобных ситуаций. При установлении характера и причин развития анемии важен синдромный подход, включающий оценку числа лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и величины СОЭ. Многим гемолитическим анемиям свойственны определенные изменения морфологии эритроцитов. Часто недооценивают в диагностике типа анемии значение ретикулоцитоза. Не без основания можно полагать, что многообразие этиологических факторов, приводящих к гемолизу эритроцитов, требует всегда изучения механизмов внутриклеточного или внутрисосудистого разрушения клеток, чтобы верифицировать диагноз, назначить терапию.

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений студент должен знать этиологию, клинические синдромы при апластической и наследственной микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара, методы обследования, провести дифференциальный диагноз с другими анемиями, иметь представление о современных методах терапии, знать механизм действия различных групп лекарств..

Иметь представление о клиническом анализе крови при апластической и наследственной микросфероцитарной анемиях. Анализ крови при апластической анемии: характеризуется нормохромной тяжелой анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией (панцитопенией). В формуле снижено число гранулоцитов и увеличено число лимфоцитов. СОЭ ускорена. Резко снижено число ретикулоцитов. Пример анализа крови: эритроциты  $1,32 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 42 г/л, цв. пок. 1,0, ретикулоциты 0,2 %, тромбоциты  $4,4 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $1,2 \times 10^9/л$ , формула: палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 8 %, лимфоциты 87 %, моноциты 3 %, эозинофилы 1 %, СОЭ 66 мм/час. Заключение: тяжелая нормохромная анемия, выраженная лейкопения и тромбоцитопения, в формуле гранулоцитопения. Резко ускорена СОЭ. Показатели можно оценить как панцитопению с лимфоцитозом. Диагноз: апластическая анемия

Анализ крови при гемолитической анемии: снижение гемоглобина и эритроцитов зависит от степени гемолиза. Цветовой показатель в норме. СОЭ ускорена. Количество тромбоцитов, лейкоцитов и формула не изменены. Имеется большой ретикулоцитоз. При наследственной анемии Минковского – Шоффара могут быть микросфероциты (своеобразные

эритроциты) и снижена осмотическая стойкость эритроцитов. Пример анализа крови: эритроциты  $1,62 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 52 г/л, цв. пок. 1,0, ретикулоциты 22,2 %, тромбоциты  $146,4 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $6,2 \times 10^9/л$ , формула: палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 58 %, лимфоциты 26 %, моноциты 10 %, эозинофилы 4 %, СОЭ 30 мм/час. Осмотич. стойкость эритроцитов мин.0,66 макс.0,48, встречаются микросфероциты. Заключение: тяжелая нормохромная анемия, гиперрегенераторная. Белый, тромбоцитарный росток и формула без особенностей. Выраженный ретикулоцитоз, растянута осмотическая стойкость эритроцитов, встречаются микросфероциты. Диагноз: скорее всего, наследственная гемолитическая анемия Минковского – Шоффара

Студент должен иметь представление о технике стеральной пункции, показаниях к ней, знать трактовку. Стеральная пункция выполняется иглой Кассирского на уровне третьего межреберья грудины в положении больного лежа на спине после обработки кожи йодом и спиртом. Показания: подозрение на заболевание крови (лейкозы, множественная миелома, апластическая и рефрактерные анемии, В<sub>12</sub>- дефицитная анемия, тромбоцитопении, подозрение на метастазы рака в костный мозг).

Иметь навыки определения длинника и поперечника селезенки. Пальпация проводится в положении лежа на спине и на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. Перкуссия селезенки осуществляется в положении больного стоя и лежа на правом боку тихо от ясного звука к тупому. В норме селезеночная тупость определяется между 9 и 11 ребрами, размер 4 – 6 см (поперечник). Длинник селезенки перкутируют по 10-му ребру, в норме он равен 6 – 8 см.

Иметь навыки пальпации периферических лимфоузлов. При пальпации лимфоузлов необходимо отмечать их величину (в сантиметрах или сравнивая с известными предметами), консистенцию, чувствительность и взаимосвязь между собой и с окружающими тканями. Пальпацию лимфоузлов проводят по ходу m. Sternoclaido-mastoideus, затылочных мышц, в подчелюстных подмышечных, кубитальных и паховых областях.

#### **4. План изучения темы:**

##### **4.1. Самостоятельная работа:**

- в палате у постели курируемого больного
- с историей болезни курируемого пациента
- демонстрация куратором практических навыков по осмотру больного
- беседа с больным - 60 минут

4.2. Исходный контроль знаний: тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос - 20 минут

4.3. Самостоятельная работа по теме: разбор больных с апластической и наследственной микросфероцитарной анемиями. Доклад куратора по жалобам, анамнезу, осмотр больного. Выделение синдромов клинических и гематологических. Выработка представления о больном. Постановка диагноза с учетом морфологического варианта. Обсуждение тактики лечения больного, достижения в лечении. Обсуждение дальнейшей (амбулаторной)

тактики ведения больных. Разбор анализов крови при апластической и наследственной микросфероцитарной анемии. Заслушивание рефератов: «Функции селезенки и гиперспленизм», «Рефрактерная анемия как проявление миелодиспластического синдрома - 40 минут

4.4. Итоговый контроль знаний: решение ситуационных задач; подведение итогов - 30 минут.

## **5. Основные понятия и положения темы (наглядные формы – таблицы, схемы, алгоритмы и др.).**

Анемия - снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов в единице объема крови.

### **Классификация анемий**

По Идельсону Л.И. (1979 год). **I. Анемии, связанные с кровопотерей:** острые постгеморрагические анемии, хронические постгеморрагические анемии. **II. Анемии, связанные с нарушенным кровообразованием:** 1. Анемии, связанные с нарушением образования гемоглобина: анемии, связанные с дефицитом железа (железодефицитные анемии); анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические). 2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии): анемии, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (В<sub>12</sub> - дефицитная анемия); анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты (фолиеводефицитная анемия). 3. Анемии, связанные с нарушением процессов деления эритроцитов (дизэри-тропоэтические анемии): наследственные дизэритропоэтические анемии, приобретенные дизэритропоэтические анемии. 4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (гипопластические и апластические анемии): наследственные формы, приобретенные формы. **III. Анемии, связанные с повышенным кроворазрушением (гемолитические анемии):** 1. Наследственные гемолитические анемии: наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов; наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов; наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина 2. Приобретенные гемолитические анемии: гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные); гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией (болезнь Маркиафавы-Микели); гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов; гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов; гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (дефицит витаминов Е, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты); гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (плазмодий малярии).

### **Основные патогенетические варианты анемий:**

1. Железодефицитная анемия.



2. Анемии, связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические).
3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии): анемии, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub>; анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты.
4. Анемии, обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия).
5. Анемии, связанные с повышенным кроверазрушением (гемолитические анемии).
6. Анемии, связанные с нарушением регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

Среди анемий нет никакой интоксикации: «токсический» патогенез анемии не известен.

Можно четко выделить, как минимум **пять степеней тяжести анемии**: анемия без клинических проявлений; анемический синдром умеренной степени выраженности; выраженный анемический синдром; анемическая прекома; анемическая кома.

#### **Апластическая анемия**

Апластическая анемия (АА) - заболевание, характеризующееся глубокой панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения из-за развития аплазии костного мозга. АА объединяет апластические синдромы с различными этиологическими и патогенетическими механизмами, имеющие сходные клинические признаки и определенную морфологическую и гистологическую картину крови и костного мозга.

**Современная классификация** приобретенных аплазий костного мозга выделяет идиопатические АА, когда установить причину заболевания не представляется возможным; АА с предполагаемым этиологическим фактором (лекарственные или токсические, ассоциированные с вирусами гепатита, парвовирусами, вирусом иммунного дефицита, вирусом Эпштейна - Барра, цитомегаловирусом или клональными заболеваниями кроветворения - лейкозом, злокачественной лимфопролиферацией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией) и вторичные аплазии, развивающиеся на фоне солидных опухолей, аутоиммунных процессов (СКВ и другие).

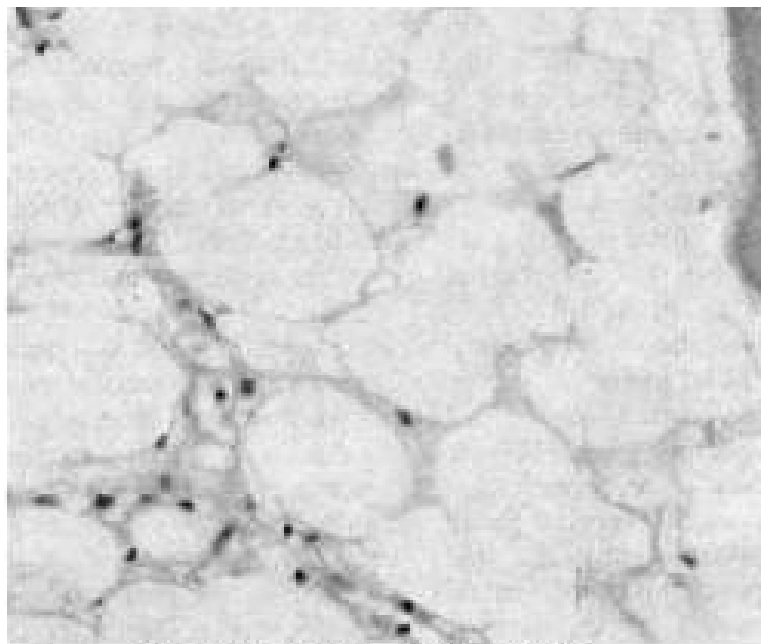
**Патогенез.** В 1970 - 1980 гг. было сформировано представление о патогенезе АА, основанное на возможной дефектности стволовых клеток, повреждении костномозгового микроокружения и нарушении иммунной регуляции кроветворения. Исследования, проводимые с использованием культур костного мозга, позволяющих оценить функциональное состояние гемопоэтических стволовых клеток и стромальных элементов, обнаружили значительное снижение способности костного мозга у всех больных АА к репопуляции, что проявлялось уменьшением количества клеток, являющихся прототипом стволовых гемопоэтических клеток. Функция стромы костного мозга в большинстве случаев остается неповрежденной. Иммунофенотипирование костного мозга больных АА выявило уменьшение количества клеток, экспрессирующих маркер CD34, характерный для ранних гемопоэтических клеток - предшественниц. У больных АА отмечена нормальная или даже повышенная способность стромальных клеток

продуцировать гемопоэтические ростовые факторы, обладающие свойством регуляторов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. Было доказано, что недостаточность кроветворения при АА не является результатом выраженного дефицита ростовых факторов. В настоящее время большинство исследователей ведущую роль в развитии костномозговой недостаточности при АА отводят нарушению цитокиновой регуляции кроветворения. Первоначальный антигенный сигнал, приводящий к активации иммунной системы или срыву толерантности и аутоиммунной деструкции гемопоэза при АА, как правило, для большинства больных остается неизвестным. В большинстве случаев АА установить наличие конкретного этиологического фактора, вызвавшего развитие болезни, не удастся, чаще всего речь идет об идиопатической АА. К возможным этиологическим факторам относят ряд лекарственных средств (хлорамфеникол, препараты золота, противосудорожные средства, НПВП и др.) или химических соединений, например, бензол. Патогенез лекарственной апластической анемии остается неясным. У некоторых больных, вероятно, имеет место генетически обусловленная идиосинкразия. В других случаях механизм развития аплазии кроветворения в ответ на прием или воздействие лекарственных препаратов или химических соединений может быть обусловлен как непосредственным токсическим действием на стволовые клетки, так и опосредован через активацию иммунной агрессии по отношению к собственному гемопоэзу. Считается доказанной этиологическая роль в развитии АА вирусов и, в первую очередь вирусов гепатитов А, В, С. Известны апластические кризы у больных с различными формами гемолитических анемий, вызванные парвовирусной инфекцией. При АА аутоиммунная агрессия по отношению к гемопоэзу играет важную роль в патогенезе заболевания. Данный путь повреждения костного мозга, по-видимому, может быть как первоначальным и ведущим механизмом развития АА, так и вторичным, развившимся в ответ на первоначальное повреждение стволовых клеток. Цитогенетические исследования, проводимые у больных АА, как правило, не выявляют каких-либо определенных хромосомных аберраций, свидетельствующих о наличии патологического клеточного клона, но многолетние клинические наблюдения указывают на определенную связь АА с такими клональными заболеваниями, как ПНГ и ОЛ. Хорошо известны так называемые, поздние клональные осложнения у больных АА, когда на 5 - 10-м году течения болезни, как правило, на фоне клинико-гематологической компенсации, полученной в результате проведенной иммуносупрессирующей терапии, пароксизмальная ночная гематурия диагностируется в 9-13% случаев. Риск развития острого лейкоза в течение 10 лет после иммуносупрессивной терапии сохраняется у 6 - 10% больных. Аплазия кроветворения может сопутствовать ряду лимфопролиферативных заболеваний, обусловленных, в первую очередь, Т-клеточной пролиферацией.

**Клиническая картина** АА определяется развитием трехростковой цитопении: анемии, гранулоцитопении, тромбоцитопении и проявляется в виде анемического синдрома (бледность кожных покровов, жалобы на

слабость, одышку, сердцебиение), геморрагического синдрома (геморрагические высыпания на коже, слизистых полости рта, носовые и десневые кровотечения, кровоизлияния в склеры, на глазном дне и другой локализации, маточные и желудочно-кишечные кровотечения, гематурия), а также частых инфекционных осложнений: от локальных воспалительных процессов (отит, ангина, пиелит и др.) до пневмоний и сепсиса различной этиологии. При АА лимфатические узлы, селезенка и печень не увеличены. Увеличение размера печени и селезенки (при пальпации и ультразвуковом исследовании) возможно в случаях гепатитассоциированной АА или АА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием или лейкозом. В анализах периферической крови выявляется анемия различной степени, чаще нормохромная, макроцитарная, ретикулоцитопения, лейкоцитопения, обусловленная гранулоцитопенией, относительный лимфоцитоз (абсолютное количество лимфоцитов у большинства больных остается нормальным) и тромбоцитопения. В зависимости от глубины гранулоцито- и тромбоцитопении выделяют нетяжелые, тяжелые и очень тяжелые формы АА. К тяжелым АА относят заболевания, при которых в периферической крови количество гранулоцитов не превышает  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ . Когда количество гранулоцитов ниже  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ , диагностируется очень тяжелая форма. Эта классификация позволяет прогнозировать течение болезни, ответ на лечение и необходимый объем иммуносупрессивной терапии. В костном мозге у большинства больных имеет место уменьшение количества гранулоцитарных клеток, при этом выявляется относительный лимфоцитоз. Количество эритрокариоцитов может быть резко снижено или даже увеличено и в этих случаях в эритроидных клетках могут обнаруживаться признаки дизэритропоэза. Мегакариоциты могут полностью отсутствовать или их количество значительно снижено. При гистологическом исследовании костного мозга (трепанобиопсия) - картина аплазии кроветворения: диффузное заполнение костномозговых полостей жировой тканью с небольшими очагами кроветворных клеток, в ряде случаев отмечается полное исчезновение последних.

При биохимическом анализе выявляется повышенное содержание сывороточного железа, увеличение насыщения трансферрина. Повышение активности печеночных ферментов и содержания билирубина в сыворотке может наблюдаться АА, связанных с наличием у больного острого или хронического гепатита.



Трепанат при АА

**Диагноз** АА устанавливается только после гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия). Наличие аплазии по данным трепанобиоптата (преобладание жировой ткани над деятельным костным мозгом) в сочетании с трехростковой цитопенией (анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения) и признаками угнетения кроветворения по данным миелограммы дает основание диагностировать АА. При этом необходимо проведение комплекса исследований с целью исключения ряда заболеваний, при которых возможно развитие вторичной АА или синдрома аплазии кроветворения (СКВ и другие коллагенозы, милиарный туберкулез, хронический гепатит и другие вирусные инфекции, метастазирующие солидные опухоли, ПНГ, ОЛ, злокачественные лимфопролиферативные заболевания).

**Лечение.** Основное направление в терапии АА в настоящее время - иммуносупрессия как самостоятельный метод лечения, используемый с целью подавления функциональной активности определенных субпопуляций лимфоидных клеток, так и в сочетании с трансплантацией костного мозга, способствующей количественному восстановлению пула клеток - предшественниц нормального гемопоэза. Трансплантация костного мозга (ТКМ) проводится при наличии гистосовместимого донора молодым больным с тяжелой и очень тяжелой формой АА в сочетании с интенсивными режимами предтрансплантационной подготовки и посттрансплантационного ведения (циклоsporин А). Этот метод лечения позволяет добиться длительной выживаемости большинства больных АА. По данным, опубликованным Европейской рабочей группой по изучению ТКМ и АА, 5-летняя выживаемость составляет 72%. Эффективность ТКМ зависит от возраста больного. Как правило, гистосовместимого донора костного мозга имеют только 25% больных. Эффективность ТКМ от неродственного донора до настоящего времени остается невысокой. Отсутствие в большинстве

случаев гистосовместимого донора костного мозга и высокий риск развития тяжелой вторичной болезни препятствуют широкому использованию ТКМ при лечении больных АА.

Для большинства взрослых больных АА терапией выбора является комбинированная иммуносупрессивная терапия, которая предполагает одновременное или последовательное применение нескольких методов иммуносупрессии. Ведущую роль в программах лечения АА играет антилимфоцитарный глобулин (АЛГ). В клинической практике используются два типа иммуноглобулинов: антилимфоцитарный и антитимоцитарный. Это поликлональные иммуноглобулины G, содержащие главным образом антитела к мембранным антигенам Т-лимфоцитов, а также антитела к В-лимфоцитам, НК-клеткам и моноцитам, получаемые из сыворотки животных (лошадиной, кроличьей и козьей), иммунизированных лимфоцитами или тимоцитами здоровых доноров. Механизм действия АЛГ неоднозначен. Считается, что основным и наиболее важным является его иммуносупрессивный эффект, обусловленный цитотоксическим действием, направленным против Т-лимфоцитов. Введение АЛГ может сопровождаться аллергическими реакциями в виде лихорадки, озноба, эритематозной или уртикарной сыпи, которые, как правило, купируются кортикостероидными и антигистаминными препаратами. В случаях развития тяжелых аллергических осложнений (бронхоспазм, гипотония, отек Квинке) введение иммуноглобулина прекращается. Более чем у половины больных через 5 - 20 дней после начала курса развивается сывороточная болезнь, сопровождающаяся лихорадкой, сыпью, кожным зудом, полиартралгиями, миалгиями. У некоторых больных течение сывороточной болезни может осложняться повышением артериального давления, тошнотой, желудочно-кишечными расстройствами, лимфаденопатией. Может иметь место транзиторное повышение активности трансаминаз. В редких случаях развиваются иммунная тромбоцитопения и иммунная гемолитическая анемия. Токсичность АЛГ контролируется кортикостероидными гормонами и антигистаминными средствами. Рекомендуются перед введением препарата проведение внутрикожных тестов с противостолбнячной сывороткой. Вторым необходимым компонентом современных комбинированных иммуносупрессивных программ при АА является циклоспорин А (СуА), обеспечивающий интенсивную и длительную иммуносупрессию. Механизм действия СуА связан с блокированием лимфоцитарной активности и подавлением иммунного ответа, реализуемого посредством ряда лимфокинов. Клинические исследования показали, что СуА эффективен у 50% больных АА, не ответивших ранее на терапию АЛГ, или при рецидивах заболевания. Результаты многолетнего исследования, проведенного в ГНЦ РАМН, свидетельствуют о том, что эффективность СуА зависит от тяжести болезни, продолжительности курса лечения и значительно повышается при использовании СуА на 2-м этапе лечения после антилимфоцитарного глобулина или спленэктомии. При продолжительности курса лечения не менее 12 месяцев СуА оказался эффективным у 64% больных тяжелыми АА и у 94% - нетяжелыми. Полная или частичная ремиссия была получена у 65%

больных, ответивших на лечение. Лучший ответ достигается при назначении первоначально высоких доз. На фоне приема СуА возможно развитие таких осложнений, как повышение артериального давления, нарушение функции почек (олигурия, повышение креатинина крови) и печени (гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз), желудочно-кишечного тракта; часто наблюдаются гиперплазия десен, реже - гинекомастия, гипертрихоз, в редких случаях - неврологическая симптоматика в виде эпилептиформных приступов. Следует отметить, что все токсические осложнения, как правило, купируются при снижении суточной дозы препарата. Прием СуА должен контролироваться динамическим наблюдением за показателями креатинина крови, билирубина, трансаминаз, электролитов (калий, кальций, магний), а также обязательным определением содержания СуА в сыворотке. В настоящее время разрабатываются программы интенсивной терапии, содержащие различные комбинации иммуносупрессивных и стимулирующих кроветворение препаратов, в частности, колониестимулирующие факторы. Однако отношение к использованию гемопоэтических ростовых факторов в лечении АА неоднозначно, при этом большинство гематологов, занимающихся этой проблемой, считает, что применение колониестимулирующих факторов в качестве первоначальной монотерапии при АА не оправдано и даже опасно. Вопрос об использовании ростовых факторов и их действительной эффективности при АА у взрослых больных, особенно при тяжелых формах, можно считать еще не решенным и требующим дальнейших контролируемых исследований. Кортикостероидные гормоны в современных программах лечения больных АА используются ограниченно. Они включаются в различные режимы терапии с целью уменьшения токсичности АЛГ, профилактики развития или лечения сывороточной болезни. При этом, как правило, речь идет о низких дозах кортикостероидов. Недопустима длительная монотерапия кортикостероидами, особенно на первых этапах лечения, так как такая тактика способствует развитию тяжелых осложнений, затрудняющих проведение полноценной терапии. Андрогены, обладающие, как известно, стимулирующим воздействием преимущественно на эритропоэз и многие годы до введения в клиническую практику антилимфоцитарного глобулина и ТКМ широко назначавшиеся при АА, самостоятельного значения в современной терапии не имеют. Применение этих лекарственных препаратов в сочетании с АЛГ у части больных возможно улучшает ответ на лечение, но не приводит к повышению выживаемости. Развитие тяжелых осложнений, связанных с гепатотоксичностью андрогенов, затрудняет дальнейшую терапию и снижает ее эффективность. Еще одним иммуносупрессивным агентом, используемым в лечении и имеющим в основном историческое значение, является циклофосфан (циклофосфамид). Эффективность таких режимов изучалась в конце 70 - 80-х годов до появления в гематологической практике СуА, при этом в большинстве работ отмечена низкая эффективность циклофосфана у больных АА, особенно при тяжелых формах. Но получены и положительные результаты лечения малыми дозами циклофосфана больных после

спленэктомии. В течение многих лет до начала применения ТКМ и иммуносупрессивной терапии одним из наиболее распространенных методов лечения была спленэктомия, механизм положительного действия которой на течение АА до сих пор четко не определен. Известно, что селезенка участвует в гуморальном и клеточном иммунном ответе (образование антител, лимфокинов, макрофагальная реакция и др.), выполняет гемопоэтическую функцию (лимфоцитопоз), в ней происходит деструкция состарившихся или измененных клеток крови, депонирование эритроцитов и тромбоцитов. Считается, что удаление органа, в котором происходит повышенное разрушение клеток крови и их депонирование, улучшает эффективность заместительной гемотрансфузионной терапии. Возможно, что механизм влияния спленэктомии на течение анемии связан с тем, что в результате удаления селезенки удаляется большая масса активированных лимфоидных клеток, участвующих в развитии АА. В дальнейшем было доказано, что включение спленэктомии в программу современной терапии оказывает положительное влияние на эффективность лечения как больных нетяжелой, так и тяжелой АА, при этом положительный ответ наблюдается у 64% больных, не ответивших на предшествующую терапию АЛГ и СуА как дополнительного метода лечения больных, не ответивших на АЛГ и СуА, спленэктомия может оказать положительное влияние на течение болезни и является вспомогательным методом лечения в тех случаях, когда иммуносупрессивная терапия мало эффективна. Таким образом, спленэктомия в настоящее время может рассматриваться как один из этапов программного лечения больных АА и осуществляться в первую очередь больным, не ответившим или отвечающим медленно на АЛГ и СуА в течение 3 - 6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии, а также в тех случаях, когда курс лечения АЛГ не может быть реализован вследствие непереносимости препарата или его временного отсутствия. Эффективность иммуносупрессивной терапии во многом зависит от качества поддерживающей терапии: компонентами крови (трансфузии эритроцитной, тромбоцитной масс, СЗП), использования плазмафереза или плазмообмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сывороточной болезни, антибиотической, противогрибковой и противовирусной терапии, назначенной с учетом выявленного инфекционного агента. Вопрос о выборе тактики лечения в каждом конкретном случае должен быть решен в момент установления диагноза АА. Длительная комбинированная иммуносупрессивная терапия способствует развитию стойкого положительного ответа на лечение, позволяет улучшить длительную выживаемость больных АА и в первую очередь тяжелых больных.

В качестве алгоритма программы комбинированной терапии взрослых больных АА может быть рекомендована следующая тактика лечения.

**1-й этап лечения.** Протокол применения антилимфоцитарного глобулина (АЛГ).

За 2 дня до начала введения АЛГ назначают дифлюкан 200 мг/сутки, ципрофлоксацин 250 мг/сутки per os или низорал 200 мг/сутки и бисептол

960 мг х 2 р/сутки per os и принимаются в течение 3 недель; преднизолон 30 мг/сутки per os. Лечение проводится в асептических условиях односторонней палаты в течение 30 дней. Ежедневно в течение 5 дней АЛГ по 20 мг/кг в/в капельно в течение 12 часов; преднизолон 60 мг и антигистаминные препараты в/в капельно 2 р/сутки (до и после АЛГ); тромбомасса (ежедневно при уровне тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  и при наличии геморрагического синдрома); эритроцитная масса (при гемоглобине менее 80 г/л). Курс терапии АЛГ у больных с тяжелыми формами с эпизодами немотивированной лихорадки или доказанными инфекционными осложнениями в предшествующий период проводят на фоне внутривенного введения антибиотиков. С 15-го дня курса - постепенное снижение суточной дозы преднизолона (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни). На 30 день курса - отмена преднизолона.

**2-й этап лечения.** Протокол применения циклоспорина А (СуА).

СуА назначается на 2-м этапе лечения через 2 недели (возможно одновременно с АЛГ) после курса АЛГ или спленэктомии (в случаях, когда операция выполняется на 1-м этапе лечения из-за непереносимости АЛГ). Первоначальная доза СуА 10 мг/кг/сутки. В дальнейшем доза корректируется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата (снижение суточной дозы СуА проводится при повышении содержания в сыворотке больного мочевины, креатинина, билирубина, а также при появлении клинических симптомов его токсичности). Средняя суточная доза на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4-5 мг/кг. Продолжительность курса не менее 12 месяцев.

**3-й этап лечения.** Спленэктомия или повторные курсы АЛГ включаются в программу лечения больных, не ответивших или ответивших недостаточно активно на предшествующую терапию на 3 - 6-м месяце лечения. Лимфоцитаферез проводится в случаях недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии (АЛГ, СуА и спленэктомии). Курс лечения включает 5 - 7 сеансов (1 - 2 раза в неделю). Лимфоцитаферез может проводиться на фоне приема СуА.

**Профилактика и реабилитация.** Необходимо рассказать больным о том, что одним из основных методов лечения тяжелой апластической анемии является трансплантация костного мозга. Наиболее благоприятны трансплантации от однояйцевых близнецов. Одним из тяжелых осложнений является вторичная болезнь «трансплантант против хозяина» в виде поражения кожи, печени, ЖКТ, для профилактики которой используют иммунодепрессант циклоспорин А. При помощи трансплантации костного мозга удается помочь более чем половине больных тяжелой апластической анемией. При хронических формах гипопластической анемии прогноз более благоприятен, иногда даже удается восстановить трудоспособность больных.

**Пример диагноза.** Диагноз: Апластическая анемия, хроническое течение (острое, подострое) в стадии обострения. Спленэктомия (указать дату). Осложнения: Вне-больничная пневмония справа, нижнедолевая, тяжелое течение.



**Анализ крови** при апластической анемии характеризуется нормохромной тяжелой анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией (панцитопенией). В формуле снижено число гранулоцитов и увеличено число лимфоцитов. СОЭ ускорена. Резко снижено число ретикулоцитов. Анализ крови: эритроциты  $1,32 \times 10^{12}$  гемоглобин 42 г/л цв. показатель 1,0 тромбоциты  $4,4 \times 10^9$  лейкоциты  $1,2 \times 10^9$  ретикулоциты 0,2 % формула: палочкоядерные нейтрофилы 1 % сегментоядерные нейтрофилы 8 % лимфоциты 87 % моноциты 3 % эозинофилы 1 % СОЭ 66 мм. Ответ к анализу. Тяжелая нормохромная анемия, выраженная лейкопения и тромбоцитопения, в формуле гранулоцитопения. резко ускорена СОЭ. Таким образом, можно оценить показатели как панцитопению с лимфоцитозом. Диагноз: апластическая анемия

### **Наследственные гемолитические анемии.**

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов.

### **Наследственный сфероцитоз.**

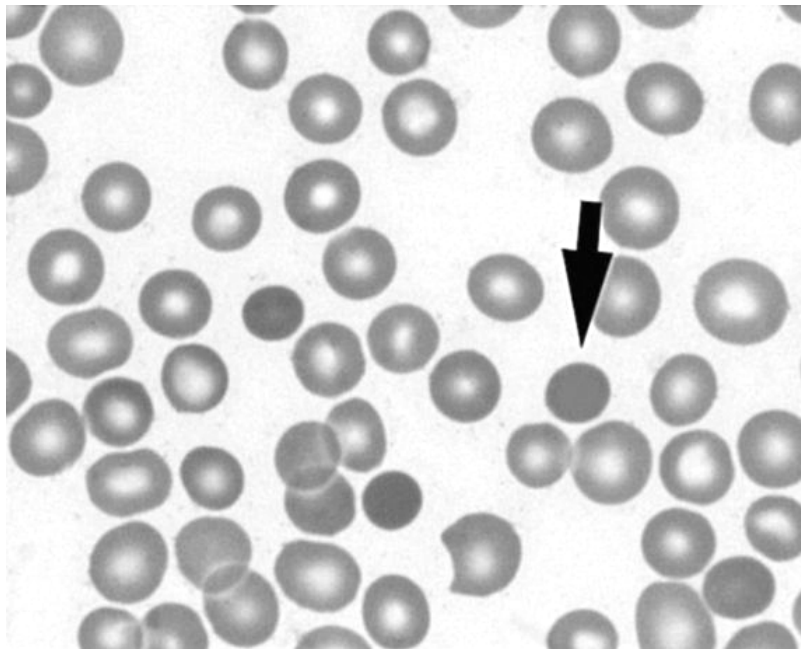
Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара) – это группа наследственных гемолитических анемий, имеющих схожую клиническую картину, но отличающихся друг от друга характером изменений молекулярного строения белков мембраны эритроцитов.

**Патогенез.** В основе нарушений при сфероцитозе лежит дефект структуры мембраны эритроцитов из-за дефектов белков – спектрина и анкирина . Известны в настоящее время 20 различных вариантов нарушения структуры спектрина. Нарушения структуры анкирина встречаются у 30 - 60% больных наследственным сфероцитозом. Могут быть нарушения а структуре других белков мембраны эритроцита (нарушения структуры 3-й белковой фракции, фракции 4.2 мембраны эритроцитов). Наиболее частой причиной сфероцитоза является дефицит спектрина или сочетанный дефицит спектрина и анкирина. Взаимодействие спектрина с двойным слоем липидов или с белками необходимо для стабилизации мембраны. В участках с дефицитом спектрина происходит "отпочковывание" участка мембраны с образованием пузырьков, что и ведет к образованию сфероцитоза. Способность селезенки разрушать эритроциты связана со своеобразием селезеночного кровообращения. Эритроцитам приходится проходить через узкие отверстия для возвращения из межсинусовых пространств в синусы. При прохождении через узкую щель такие эритроциты не могут деформироваться, что ведет к замедленному продвижению эритроцитов и их застою в селезеночных связках. При этом они легко разрушаются макрофагами селезенки.

**Клиническая картина.** При наследственном сфероцитозе происходит внутриклеточный распад эритроцитов. Это обуславливает клинические проявления болезни - желтуху, увеличение селезенки, большую или меньшую степень анемии, склонность к образованию камней в желчном пузыре, соответствующие морфологические изменения эритроцитов, ретикулоцитоз. Все эти признаки по отдельности неспецифичны, встречаются и при других гемолитических анемиях. Течение болезни может быть легким, средней

тяжести и тяжелым. При нетяжелых формах клинические признаки сфероцитоза проявляются в подростковом возрасте, у взрослых. При тяжелых формах сфероцитоза болезнь с детства дает выраженные клинические проявления. При этом бывают деформации скелета, особенно черепа. У больных выявляется башенный череп, микрофтальмия, высокое верхнее небо, изменяется расположение зубов. У ряда больных укорочены мизинцы. Увеличение селезенки может колебаться от незначительного до выраженной спленомегалии. Значительная часть больных жалуется на боль в правом подреберье, что связано с образованием камней в желчном пузыре и в желчевыводящих путях. Это одно из самых частых осложнений сфероцитоза. Образование камней связано с высоким содержанием прямого билирубина в желчи. Камни бывают билирубиновые, но встречаются и смешанные, в которых содержится холестерин. Сравнительно редкое осложнение - трофические язвы голени.

**Картина крови.** Выраженность анемии при сфероцитозе различная, у значительной части больных она небольшая. Содержание Hb вне криза может быть снижено незначительно - 100-110 г/л, в период тяжелого гемолитического криза до 40 - 50 г/л. Гемолитические кризы при сфероцитозе чаще всего провоцируются инфекцией. Характерны склонность эритроцитов к шарообразной форме, уменьшение их диаметра, увеличение толщины. В эритроцитах здорового человека в тонком месте мазка можно видеть центральное просветление, при сфероцитозе оно отсутствует. Средний диаметр эритроцита обычно уменьшен.



Микросфероциты

Количество микросфероцитов при наследственном сфероцитозе бывает различным. У некоторых больных большинство эритроцитов микросфероциты; у них обычно есть выраженные признаки повышенного гемолиза. У родственников больных сфероцитозом, не предъявляющих жалоб, у которых болезнь выявляется лишь при активном осмотре, чаще

всего обнаруживается небольшой процент микросфероцитов. Следует иметь в виду, что обнаружение в мазках микросфероцитов нестрого специфично для наследственного сфероцитоза. Этот признак так же часто встречается при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинациями, иногда при наследственных дизэритро-поэтических анемиях. Содержание ретикулоцитов при сфероцитозе может быть различным в зависимости от выраженности заболевания, периода исследования больного и обычно не превышает 10%. Однако в период гемолитического криза количество ретикулоцитов может повыситься до 50 - 60%. Изменение осмотической резистентности эритроцитов при сфероцитозе считается одним из характерных признаков болезни. Как правило, наблюдается резкое раздражение красного ростка костного мозга. Уровень гипербилирубинемии у больных сфероцитозом зависит от тяжести заболевания и периода исследования больного. Вне кризов содержание свободного или непрямого билирубина может колебаться от нормальных цифр до 57 - 76 ммоль/л, в период криза оно сильно повышается. Содержание уробилина в моче, как и при других формах гемолитической анемии, может быть повышенным. Прямой тест Кумбса, как правило, отрицателен.

**Дифференциальная диагностика.** Многим больным со сфероцитозом ставят ошибочный диагноз хронического гепатита или даже цирроза печени, а анемию считают следствием этих заболеваний. Во всех случаях желтухи с увеличением размеров селезенки необходимо тщательное обследование больного независимо от содержания гемоглобина. Преимущественное увеличение содержания непрямого билирубина, ретикулоцитов, выявление микросфероцитов в мазке периферической крови, наличие близких родственников с таким же заболеванием дают основание для правильного диагноза. После того как установлено, что больной страдает гемолитической анемией, необходим дифференциальный диагноз с несфероцитарными гемолитическими анемиями и с аутоиммунной гемолитической анемией. В большинстве случаев сфероцитоз наследуется по доминантному типу, тогда как ферментдефицитные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов гликолиза, наследуются по рецессивному типу. Доминантно наследуются другие гемолитические анемии, связанные с мембранным дефектом эритроцитов (эллиптоцитоз, стоматоцитоз), с носительством нестабильного гемоглобина. Помогает в диагностике изучение мазка периферической крови больного, при необходимости реакции, выявляющие нестабильность гемоглобина. Необходима дифференциальная диагностика с аутоиммунной гемолитической анемией. В этой ситуации помогает тщательное выяснение анамнеза, давности заболевания, наличие подобного заболевания у родственников, выявление изменений скелета (башенный череп, короткий мизинец, высокое небо), тест Кумбса, позволяющий выявить антитела при аутоиммунной гемолитической анемии, исследование кислотной эритрограммы. При гипербили-рубинемии с увеличением непрямого билирубина при значительном увеличении размеров селезенки в случае гемолитической анемии должен быть повышен уровень рети-кулоцитов. Если уровень ретикулоцитов снижен или на нижней границе

нормы, дифференциальный диагноз проводят с одной из форм наследственной диз-эритропоэтической анемии. Помогает исследование костного мозга. При сфероцитозе - резко раздраженный красный росток костного мозга. При дизэритропоэтической анемии, кроме раздражения красного ростка костного мозга, выявляется большой процент двуядерных эритро-кариоцитов.

**Лечение.** Единственным эффективным методом лечения сфероцитоза является спленэктомия. При сфероцитозе резко укорочена продолжительность жизни эритроцитов. Показанием к спленэктомии при сфероцитозе являются постоянная или возникающая в виде кризов выраженная анемия, значительная гипербилирубинемия даже без выраженной анемии, появление боли в правом подреберье, связанное с образованием камней в желчном пузыре, значительные размеры селезенки, отставание в развитии у детей. Без серьезных показаний нельзя рекомендовать спленэктомию у детей моложе 10-11 лет, хотя иногда приходится направлять на спленэктомию детей в значительно более раннем возрасте в связи с частыми и тяжелыми гемолитическими кризами. Не рекомендуется откладывать необходимую операцию у детей до 14 - 15 лет, так как к этому времени нередко образуются камни в желчном пузыре и приходится идти на сочетанную операцию: спленэктомию и холецистэктомию. Совершенно бесполезна и тактически не оправдана холецистэктомия без спленэктомии. После спленэктомии практически у всех больных нормализуется общее состояние и уровень эритроцитов, гемоглобина. Уровень билирубина и содержание ретикулоцитов значительно снижаются. Наиболее серьезными, хотя и редкими осложнениями послеоперационного периода, не связанными с хирургической техникой, являются тромбозы как легочных, так и мезентериальных сосудов. Повышение содержания тромбоцитов в послеоперационном периоде выше  $700 - 800 \times 10^9$  требует назначения антиагрегантных препаратов. Целесообразно назначать также гепарин по 5000 ЕД 2 раза в день под кожу живота или низкомолекулярные гепарины. При выявлении сфероцитоза у беременных женщин при умеренной анемии, спокойном течении и не очень большой селезенке беременность можно сохранить и не прибегать к кесареву сечению. В дальнейшем таким женщинам по показаниям можно выполнить спленэктомию. В случае тяжелого сфероцитоза следует объяснить девушкам проблемы, которые могут возникнуть во время беременности и рекомендовать им спленэктомию до замужества. Дуоденальные зондирования, слепой тюбаж, слабительные и спазмолитические средства показаны при болях в правом подреберье. Курортное лечение можно рекомендовать в связи с повышенной склонностью к образованию камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях.

## 6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности

### Тестовый контроль

#### Апластическая анемия

1. Какие факторы угнетают эритропоэз и способствуют развитию анемии?

- А. Гипотиреоз
- Б. Уремия
- В. Алиментарная недостаточность
- Г. Гиперспленизм
- Д. Все верно

2. Основные группы экзогенных факторов, приводящих к развитию АА:

- А. Физические лучевые
- Б. Химические
- В. Токсико-аллергические
- Г. Инфекционные
- Д. Верно все

3. Все перечисленные медикаменты могут вызвать апластическую анемию, кроме:

- А. Амидопирин
- Б. Метилтилурацил
- В. Преднизолон
- Г. Сульфаниламиды
- Д. Левомецетин

4. При каких заболеваниях может наблюдаться панцитопения?

- А. При АА
- Б. При лучевой болезни
- В. При лейкозах
- Г. При метастазах рака в костный мозг
- Д. При всех

5. Панцитопения может наблюдаться при всех перечисленных заболеваниях, кроме:

- А. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Б. АА
- В. Острый лейкоз
- Г. Гемолитическая анемия
- Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

6. Перечислите основные виды лечения АА:

- А. Переливание компонентов крови
- Б. Пересадка костного мозга
- В. Глюкокортикоидные гормоны
- Г. Сандиммун, антилимфоцитарный глобулин (АЛГ)
- Д. Все перечисленное

7. Заболевания, сопровождающиеся панцитопенией в периферической крови, кроме:

- А. АА
- Б. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- В. СКВ

Г. Острый лейкоз

Д. Наследственный сфероцитоз

8. Какой из факторов не имеет отношения к патогенезу АА?

- А. Выработка антител к кроветворным клеткам
- Б. Повреждение хромосомного аппарата
- В. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот
- Г. Уменьшение количества стволовых клеток
- Д. Уменьшение выработки эритропоэтина

9. Гипорегенераторный характер анемии указывает:

- А. На наследственный сфероцитоз
- Б. На аплазию кроветворения
- В. На недостаток железа в организме
- Г. На аутоиммунный гемолиз

10. Какая форма анемии наблюдается при хронической интоксикации бензолом?

- А. Гемолитическая
- Б. Железодефицитная
- В. Смешанная с нарушением синтеза ДНК и РНК
- Г. Апластическая
- Д. Обусловленная дефицитом витамина В<sub>12</sub>

11. Группы экзогенных факторов, приводящих к развитию АА:

- А. Физические лучевые
- Б. Химические
- В. Токсико - аллергические
- Г. Инфекционные
- Д. Верно все

12. К симптомам анемии относятся все, кроме:

- А. Одышка
- Б. Бледность
- В. Сердцебиение
- Г. петехии
- Д. Головокружение

13. Укажите характерный признак АА:

- А. Гипохромия эритроцитов
- Б. Анизо-пойкилоцитоз
- В. Макроцитоз эритроцитов
- Г. Панцитопения
- Д. Повышение уровня железа в сыворотке крови

14. Укажите признак, характерный для АА:

- А. Снижение кроветворения в костном мозге

- Б. Сохранение клеточного состава костного мозга
- В. Наличие признаков гемобластоза
- Г. Повышение уровня сывороточного железа
- Д. Мегалобластический тип кроветворения

**15. У больного, подвергшегося воздействию радиации, головокружение, лихорадка, носовое кровотечение, «синяки», язвенно - некротическая ангина. В крови панцитопения. Пунктат костного мозга скудный, трепанобиопсия - резкое преобладание жирового костного мозга над кроветворным. Какие положения правильные?**

- А. Вероятен диагноз АА, показана терапия преднизолоном
- Б. Снижение ретикулоцитов - следствие геморрагического синдрома
- В. Снижение числа ретикулоцитов связано с инфекцией

**16. Для АА характерно:**

- А. Кровоточивость, присоединение инфекции
- Б. Проливные поты
- В. Кожный зуд
- Г. Верно все перечисленное

**17. У больного АА:**

- А. Лимфатические узлы увеличены
- Б. Печень и селезенка увеличены
- В. Верно все перечисленное
- Г. Лимфоузлы не пальпируются, печень и селезенка не увеличены

**18. Проявлениями острой аплазии костного мозга может быть все перечисленное, кроме:**

- А. Анемического, геморрагического и лихорадочного синдромов
- Б. Панцитопении с отсутствием ретикулоцитов (в крови)
- В. Картины «жирового костного мозга» при исследовании биоптата костного мозга

## **Гемолитические анемии**

**1. Все факторы могут приводить к повышенному гемолизу, кроме:**

- А. Изменение структуры гемоглобина
- Б. Нарушение устойчивости или проницаемости мембран эритроцитов
- В. Экзогенные яды
- Г. Недостаточность гаптоглобина плазмы
- Д. Гиперспленизм

**2. Среди гемолитических анемий различают:**

- А. Наследственные

Г. Картины лимфопролиферации при исследовании костного мозга одновременно с наличием мегакариоцитов и повышенного числа лимфоцитов в периферической крови

**19. У больного в течение месяца температура 37,6 - 38,0. Бледность кожных покровов. Лечился антибиотиками без эффекта. Объективно патологии не найдено. Гемоглобин 90 г/л лейкоциты  $3,3 \times 10^9$  СОЭ 48 тромбоциты  $90,0 \times 10^9$ . Как уточнить диагноз?**

- А. Стерильная пункция
- Б. Определение сывороточного железа
- В. Развернутый анализ крови
- Г. Анализ кала на скрытую кровь
- Д. Ирригоскопия

**20. Что неверно в отношении АА?**

- А. Это нормохромная анемия
- Б. Ретикулоцитопения
- В. Гранулоцитопения
- Г. Тромбоцитоз
- Д. Резистентность к лечению

**21. У девушки 2 недели - легкие кровоподтеки, боли в пояснице.**

**Бледность, распространенные подкожные кровоизлияния, гемоглобин 70 г/л, лейкоциты  $2,0 \times 10^9$  тромбоциты  $15,0 \times 10^9$ . Выберите наиболее вероятный диагноз:**

- А. ОЛ или АА
- Б. Наследственный сфероцитоз
- В. Железодефицитная анемия
- Г. Гемолитическая анемия

**22. При анемической коме независимо от ее этиологии первостепенным является:**

- А. Трансфузия свежезамороженной плазмы
- Б. Переливание эритроцитной массы, назначение стероидов
- В. Трансфузия коллоидов
- Г. Все перечисленное

- Б. Приобретенные
- В. Симптоматические
- Г. Идиопатические
- Д. Все перечисленные

**3. Для наследственного сфероцитоза характерно:**

- А. Желтуха
- Б. Анемия
- В. Увеличение селезенки
- Г. Склонность к образованию камней в желчном пузыре

- Д. Ретикулоцитоз
- Е. Все перечисленное

**4. У больного легкая желтушность. После сильного переохлаждения температура 37,8. Кожа желтая, высокое небо, «башенный» череп. Селезенка увеличена. Нв 95г/л эр.  $3,0 \times 10^{12}$  средний диаметр эритроцита 6 микрон, ретикулоциты 6,1%. Общий билирубин 54, прямой 5,5. Пробы Хема и Кумбса (-). Диагноз?**

- А. Железодефицитная анемия
- Б. Хронический активный гепатит
- В. Идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия
- Г. Микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шоффара)
- Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы - Микели)

**5. Укажите характерный признак повышенного гемолиза:**

- А. Гипохромная анемия
- Б. Увеличение прямого билирубина
- В. Насыщенный цвет мочи
- Г. Желтуха с зудом
- Д. Высокий ретикулоцитоз

**6. Все признаки характерны для болезни Минковского - Шоффара, кроме:**

- А. Микросфероцитоз
- Б. Снижение осмотической стойкости эритроцитов
- В. Желтуха
- Г. Спленомегалия
- Д. Положительная проба Кумбса

**7. У больного слабость, периодическая желтушность кожных покровов. При осмотре «башенный» череп, «готическое» небо. Гемоглобин 106 г/л эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$ . Для уточнения диагноза необходимо:**

- А. Определение уровня билирубина
- Б. Уточнение состояния печени
- В. Определение размеров селезенки
- Г. Определение размеров эритроцитов
- Д. Все перечисленное выше

**8. Для уточнения диагноза наследственного микросфероцитоза необходимо:**

- А. Определение уровня общего и связанного билирубина
- Б. Определение осмотической стойкости эритроцитов
- В. Определение размеров селезенки
- Г. Определение числа ретикулоцитов
- Д. Все выше перечисленное

**9. К клиническим признакам гемолитического криза относятся:**

- А. Желтушность кожи, потемнение мочи
- Б. Отеки
- В. Сухость во рту
- Г. Все перечисленное

**10. Гемолитический криз может развиваться при всех указанных состояниях, кроме:**

- А. Аутоиммунной гемолитической анемии
- Б. Аплазии костного мозга
- В. Ферментопатии эритроцитов
- Г. Хронического лимфолейкоза

**11. Снижение осмотической стойкости эритроцитов характерно:**

- А. Для аутоиммунной гемолитической анемии
- Б. Для наследственного сфероцитоза
- В. Для талассемии
- Г. Для пароксизмальной ночной гемоглобинурии
- Д. Для сидероахрестической анемии

**12. Какие лабораторные показатели характерны для гемолиза?**

- А. Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов
- Б. Ретикулоцитоз
- В. Повышение уровня непрямого билирубина
- Г. Все перечисленное

**13. Для диагностики гемолитической анемии необходимо:**

- А. Исследование уровня гемоглобина и эритроцитов
- Б. Подсчет числа ретикулоцитов
- В. Проба Кумбса
- Г. Определение билирубина
- Д. Все перечисленное

**14. Снижение осмотической стойкости эритроцитов характерно:**

- А. Для аутоиммунной гемолитической анемии
- Б. Для наследственного сфероцитоза
- В. Для талассемии
- Г. Для пароксизмальной ночной гемоглобинурии
- Д. Для сидероахрестической анемии

**15. Результат исследования, подтверждающий гемолитический криз:**

- А. Ретикулоцитоз, повышение непрямого билирубина в крови, снижение гемоглобина
- Б. Снижение гематокрита
- В. Снижение уровня сывороточного железа

Г. Все верно

**16. При дифференциальной диагностике наследственного микросфероцитоза (болезни Минковского-Шоффара) и доброкачественной гипербилирубинемии (синдром Жильбера) основным диагностическим признаком является:**

- А. Уровень билирубина
- Б. Общее состояние больного
- В. Возраст больных

Г. Морфология эритроцитов

Д. Уровень гемоглобина

**17. После спленэктомии при наследственном сфероцитозе:**

- А. В крови не определяются сфероциты
- Б. Прекращается разрушение эритроцитов, возникает тромбоцитоз
- В. Возникает тромбоцитопения
- Г. Все перечисленное верно

### **Ситуационные задачи по теме.**

#### **АА**

**Задача №1.** Больная, 39 лет, доставлена в больницу бригадой скорой помощи, жаловалась на резкую слабость, головокружение, в последние недели теряла сознание трижды на короткое время. Указанные жалобы отмечает в течение 2-х месяцев. В течение полугода у больной обильные меноррагии. В день поступления в клинику больная внезапно почувствовала резкую слабость и головокружение, упала на улице и потеряла сознание. Была госпитализирована. Состояние средней тяжести, отмечается резкая бледность кожи и слизистых, «синяки» на коже предплечий и бедер. Лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца глухие, ритмичные. ЧСС 120 АД 90/60. Печень и селезенка не увеличены. Анализ крови: гемоглобин 40г/л эритроциты  $1,5 \times 10^{12}$  цв.показатель 0,8, ретикулоциты 0,6% тромбоциты  $72,4 \times 10^9$  лейкоциты  $2,5 \times 10^9$  п/я 1 с/я 22 лимфоциты 69 м 8 СОЭ 42.

1. Выделить синдромы
2. О каких заболеваниях следует думать?
3. Как уточнить диагноз?
4. Какие экстренные терапевтические мероприятия следует назначать больной?

**Задача №2.** Больной, 42 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость, повышение температуры, боли в горле при глотании, часто повторяющиеся носовые кровотечения. Указанные симптомы появились 1,5 месяца назад. Лечился дома сульфаниламидными препаратами, улучшения не отмечал. В анализе крови найдено снижение гемоглобина, в связи с чем был госпитализирован. При осмотре: резкая бледность кожных покровов, слизистых, небольшие гематомы на коже живота, лимфоузлы не увеличены. Зев гиперемирован, миндалины покрыты серым налетом, живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Нв 60 г/л.

1. Выделить синдромы.
2. О каких заболеваниях следует думать, как о наиболее вероятных?
3. Какие лабораторные и инструментальные исследования наиболее вероятны для уточнения диагноза?
4. Какое лечение следует назначить больному?

**Задача №3.** В терапевтическое отделение поступил больной с жалобами на нарастающую слабость, снижение аппетита, неприятные ощущения во рту, повышение температуры тела, тянущие боли в правой половине живота,



запоры, похудание. На протяжении последних двух месяцев находился под наблюдением поликлинических врачей по поводу немотивированной лихорадки. При осмотре: больной пониженного питания, кожные покровы бледные. Периферические узлы не увеличены. При пальпации отмечается болезненность в правой половине живота. Печень и селезенка не увеличены. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, пищевода и желудка патологии не обнаружено. Анализ крови: гемоглобин 88 г/л эритроциты  $3,0 \times 10^{12}$  лейкоциты  $3,0 \times 10^9$  п/я 1%, с/я 38%, эоз. 1%, лимф. 57%, мон. 3%, СОЭ 40 мм.

1. Выделите синдромы
2. Характеристика изменений в крови
3. Предположительные диагнозы
4. Какие методы исследований позволяют уточнить диагноз?

**Задача №4.** Больная, 35 лет, жалуется на слабость, головокружение, появление крово-подтеков без видимых причин. Больна 4 месяца. Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные с петехиями и экхимозами. Миндалины не увеличены. Патологии легких, сердца не обнаружено, печень и селезенка не пальпируются. Анализ крови: гемоглобин 80 г/л эритроциты  $2,4 \times 10^{12}$  лейкоциты  $2,2 \times 10^9$  тромбоциты  $20,2 \times 10^9$  СОЭ 42 мм.

1. Тип кровотоочивости?
2. Вероятная причина панцитопении?
3. Какие изменения ожидаются в миелограмме?
4. Тактика лечения?

**Задача №5.** Больной, 48 лет, работает врачом - рентгенологом в поликлинике в течение 20 лет. Во время работы средствами защиты пользовался нерегулярно, были эпизоды облучения. В последние 2 года появились жалобы на периодические головные боли и головокружения, снижение памяти. Объективно: сухость кожи кистей, хрупкость ногтей, усиленное выпадение волос, выраженный гипергидроз. Пульс 88 АД 110/60. Анализ крови: гемоглобин 112 г/л эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$  лейкоциты  $2,1 \times 10^9$  тромбоциты  $62,8 \times 10^9$  СОЭ 8 мм.

1. Предварительный диагноз?
2. Какова причина болезни?
3. Какое лечение показано больному?
4. Какова тактика МСЭ?

### **Гемолитические анемии**

**Задача №1.** У больного, 16 лет, бледность кожных покровов с желтушным оттенком, увеличена селезенка на 4 см. В анализе крови: гемоглобин 80 г/л эритроциты.  $2,0 \times 10^{12}$  цв. пок. 0,8 ретикулоциты 20%. Уровень свободного билирубина крови 34 мкмоль/л. Врач заподозрил у больного наследственный сфероцитоз (Минковского - Шоффара).

1. Что нужно определить в первую очередь для подтверждения диагноза?
2. Какова главная причина анемии?
3. Как лечить анемию в данном случае?

4. Какое главное осложнение возможно?

**Задача №2.** Мужчина, 22 лет, обратился по поводу неприятных ощущений в левом подреберье особенно при физической нагрузке. В прошлом были повторные простудные заболевания. Брат больного был оперирован в возрасте 16 лет по поводу камня желчного пузыря и желтухи. Субиктеричность склер. Селезенка на 2 см ниже реберной дуги. В остальном без особенностей. Анализ крови: гемоглобин 100 г/л эритроциты  $3,5 \times 10^{12}$  ретикулоциты 14% лейкоциты, тромбоциты - норма. Билирубин 36 мкмоль/л, свободный 31 мкмоль/л. Проба Кумбса отрицательная.

1. Как объяснить увеличение селезенки?
2. Каков характер заболевания: приобретенный или врожденный?
3. Какие исследования необходимы для уточнения диагноза?
4. Тактика лечения?

**Задача №3.** У больной, 34 лет, жалобы на головокружение, периодически приступообразные боли в правом подреберье. Подобные жалобы беспокоят с детства, в период обострений окружающие обращали внимание на желтушность кожи и склер. При осмотре бледность и желтушность кожи, склер. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье в точке желчного пузыря. Печень у края реберной дуги. Селезенка пальпируется на 5 см ниже реберной дуги, плотная. Анализ крови: гемоглобин 80 г/л эритроциты  $2,4 \times 10^{12}$  цв. пок. 1,0 лейкоциты  $9,8 \times 10^9$  тромбоциты  $153,8 \times 10^9$  ретикулоциты 15% СОЭ 30 мм формула без особенностей 30 мм. Диаметр большинства эритроцитов 6,2 микрона. Реакция Кумбса отрицательная, билирубин 28.5 ммоль/л (непрямой 26 ммоль/л).

1. Дайте гематологическую характеристику анемии.
2. Форма желтухи?
3. Что ожидается при УЗИ желчных путей?
4. Основной метод лечения?

**Задача № 4.** Больной, 45 лет, обратился с жалобами на вялость, быструю утомляемость, слабость, значительно усиливающуюся во время физической работы. В течение 6 лет страдает хроническим холециститом. При осмотре кожа и слизистые слегка желтушны, пальпируется умеренно болезненная селезенка, выступающая на 3 - 4 см из-под края реберной дуги. В анализе крови гемоглобин 93 г/л эритроциты  $3,5 \times 10^{12}$  выражен их микросфероцитоз. Анализ мочи: повышен уробилин, большое количество уратов и кристаллов мочевиной кислоты. Анализ кала на стеркобилин резко положительный.

1. Выделите синдромы
2. Какой характер носит анемия у больного.
3. С чем должна проводиться дифференциальная диагностика?
4. Какие исследования необходимо провести?

## **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой**

1. Дифференциальная диагностика апластической анемии и инфекционного эндокардита
2. Функции селезенки и гиперспленизм
3. Рефрактерная анемия как проявление миелодиспластического синдрома

## **Тема 4. Дифференциальная диагностика и лечение геморрагического синдрома (патология тромбоцитарного гемостаза).**

**1. Значение изучения темы:** Дифференциальная диагностика патологии тромбоцитарного гемостаза требует больших знаний. Расстройства гемостаза в общей патологии человека занимает важное место, так как отличаются высокой частотой, разнообразием и высокой опасностью геморрагических и тромбеморрагических заболеваний и синдромов. Для познания наиболее часто встречающихся диатезов необходимо научить студентов разбираться в их этиопатогенетических, клинических и гематологических проявлениях. Поэтому **учебное значение** данной темы: иметь представление о дифференциальной диагностике патологии тромбоцитарного гемостаза (симптоматических тромбоцитопений, наследственных и приобретенных тромбоцитопениях). **Профессиональное значение** темы: подготовка высококвалифицированного специалиста, хорошо ориентирующегося в вопросах дифференциальной диагностики патологии тромбоцитарного гемостаза. **Личностное значение** темы: развитие ответственности будущего врача за дифференциальную диагностику и адекватное лечение патологии тромбоцитарного гемостаза.

**2. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен знать типы кровоточивости, патогенез, клинические проявления, диагностику и лечение основных геморрагических диатезов, связанных с патологией тромбоцитарного гемостаза (аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, симптоматических тромбоцитопений, наследственных тромбоцитопатий), уметь дать оценку гематологическим показателям при геморрагических диатезах, уметь классифицировать, диагностировать заболевание на основании клинических и лабораторных исследований, уметь назначить лечение, иметь представление о редких патологиях тромбоцитарного, сосудистого и плазменного гемостазов, иметь навыки сбора анамнеза, физикального обследования больных.

### **3. План изучения темы:**

- самостоятельная работа у постели больного – 60 мин.
- практическая работа (разбор больных) – 95 мин.
  - 7. - решение задач – 15 мин.
- заключение по занятию (итоговый контроль) письменно или устно с оценкой знаний -15мин.
- задание на следующее занятие – 3 мин.

### **4. Основные понятия и положения темы:**

**ГД связаны с системой гемостаза.**

**Система гемостаза – сложная система гомеостаза организма человека, обеспечивающая сохранение целостности организма человека за счет постоянного поддержания жидкого состояния крови, формирования направленного тромбоза по принципу demand (по требованию), активизации репаративных процессов в местах сосудистых и тканевых повреждений (С.А.Васильев, А.И.Воробьев, В.М.Городецкий).**

Вся система гемостаза состоит из компонентов:

1. Сосуды, сосудистая стенка (сосудистый гемостаз).
  2. Кровь
    - а) клеточные элементы, в том числе тромбоциты (тромбоцитарный гемостаз)
    - б) плазма (плазменный гемостаз)
- Типы кровоточивости (по БаркагануЗ. С.)
1. Гематомный
  2. Петехиально-пятнистый
  3. Смешанный (гематомно-пятнистый)
  4. Васкулитно–пурпурный

Патология тромбоцитарного гемостаза

Нарушение количественного состава тромбоцитов в крови:

**Тромбоцитозы (более 400 тыс. тромбоцитов):**

1. Первичные тромбоцитозы:

патология костного мозга: эритремия, хронический миелолейкоз, хронический мегакариоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, сублейкемический миелоз.

2. Вторичные тромбоцитозы:

на фоне какого-то заболевания, которое стимулирует выработку тромбопоэтина – реактивные тромбоцитозы: СКВ, РА, болезнь Бехтерева, гипернефроидный рак и другие солидные опухоли, туберкулез, саркоидоз Бека, геморрагические васкулиты, инфекционные процессы, тяжелые аллергические реакции.

**Тромбоцитопении:**

1. Наследственные тромбоцитопении (тромбоцитопатии)

2. Приобретенные формы:

**а) связанные с нарушением продукции тромбоцитов - симптоматические тромбоцитопении: острые и хронические гемобластозы, острая лучевая болезнь, парциальная красноклеточная аплазия, апластическая анемия, mets рака в костный мозг, лечение химиопрепаратами, лучевая терапия.**  
**б) связанные с повышенным разрушением (потреблением) тромбоцитов при сохраненной функции костного мозга:**

- иммунного генеза: хронический гепатит, цирроз, коллагенозы СКВ, РА, лекарственные препараты (хинин, хинидин, анальгин, аспирин, допегид-вызывает гемолиз тромбоцитов), инфекции (СПИД, мононуклеоз, краснуха), а также болезнь Верльгофа.

- не иммунного генеза: ДВС, ТЭЛА, антифосфолипидный синдром, ожоги, жировая эмболия, кровопотеря, В12 –дефицитная анемия.

**Болезнь Верльгофа или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).**

Диагноз ИТП:

1. Острое начало
2. Пятнисто-петехиальный тип кровоточивости
3. Отсутствие других симптомов (температура, лимфоузлы, печень, селезенка и т.д. в норме); если они есть, то это симптоматическая тромбоцитопения)

4. В крови тромбоциты единичные (2-3 тысячи)
5. В костном мозге мегакариоцитоз или мегакариоциты в норме
6. Наличие АТ к тромбоцитам в крови (почти не определяют):
7. Продолжительность жизни тромбоцитов снижается до суток и нескольких часов (радиоактивный метод), в норме тромбоциты живут 7-11 суток.
8. Отмечается небольшое увеличение размеров тромбоцитов.

#### **Лечение ИТП:**

1. Преднизолон 1-2мг на 1кг веса. Через 3-4 дня тромбоциты увеличиваются до нормы чаще, но может быть только исчезновение геморрагического синдрома, без повышения тромбоцитов, в таких случаях дозу преднизолона необходимо увеличить в 2 раза (3-5 дней), нет эффекта - увеличить в 3 раза
2. Дицинон
3. Памба - ингибитор фибринолиза
4. Спленэктомия: у детей через 12 месяцев неэффективности ГКС, у взрослых через 6 месяцев неэффективности ГКС. Выздоровление в 85% случаев
5. Если неэффективна спленэктомия, то азатиоприн по 50мг/день в течение 6-7 месяцев, циклофосфан 200-400 мг/день (8-10г на курс), винкристин № 3-5
6. Плазмаферез, пульс-терапия, циклоспорин А
7. Английский вариант лечения - после неэффективности ГКС, спленэктомии и др.: 2г в сутки аскорбата (vit C) в течение 4-8 недель добавляют в чай, еду (0,5 порошка 4 раза в день).

#### **Тромбоцитопатии.**

Существует 47 нозологических единиц.

Патология при которой в патогенезе геморрагического синдрома ведущая роль отводится дефекту тромбоцитов.

**Тромбоцитопатии могут быть вторичными (лейкозы, опухоли, заболевания печени, интоксикации), но в основном это наследственная патология тромбоцитов.**

**Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой безъядерные клеточные компоненты крови, основной функцией которых является обеспечение процесса первичного гемостаза в местах повреждения сосудистого русла.**

1. Отсутствие ГП Ib - синдром Бернара-Сулье - нарушение адгезии тромбоцитов (по аутосомно-рецессивному типу). Большой размер тромбоцитов (больше эритроцита, до 10-12мкр), геморрагический синдром («синяки», носовые, десневые, кровотечения с детства, обильные menses), тромбоцитопения (60-140тыс.).

2. Отсутствие ГП Ia - отсутствие коллаген-агрегации тромбоцитов (специфическое отсутствие коллаген - индуцированной агрегации тромбоцитов). Этот дефект тромбоцитов может возникнуть при лечении аспирином, а также у женщин с нарушением гормональных функций.

3. Отсутствие ГП IIb, IIIa - тромбопения Гланцмана (нарушение агрегации тромбоцитов), наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наблюдается геморрагический синдром («синяки», десневые,

носовые кровотечения, количество тромбоцитов чаще в норме или несколько снижено, морфология тромбоцитов в норме, в мазке тромбоциты не содержат псевдоподий, снижена ретракция кровяного сгустка). Агрегация с АДФ - прямая линия.

4. Отсутствие 3п.ф.- скорость реакции свертывания крови существенно снижена.

#### **Отсутствие определенных гранул в тромбоцитах.**

8. Отсутствие альфа-гранул (синдром “серых тромбоцитов”).

Тяжелый геморрагический синдром, нет белка - селектина, который отвечает за связывание лейкоцитов, умеренная тромбоцитопения, нарушена агрегация с ристоцином и коллагеном.

9. Отсутствие или дефицит плотных гранул (дельта-гранул).

**1. Синдром Чедиака-Хигаси. Проявляется тяжелым иммунодефицитом (частые грибковые и бактериальные инфекции), глазным и кожным альбинизмом. Характерен незавершенный фагоцитоз. Умирают в 10-летнем возрасте. АДФ-агрегация отсутствует.**

**2. Синдром Вискота-Олдриджа (болеют только мужчины так как, дефект ассоциирован с X-хромосомой). Характерно: мелкие размеры тромбоцитов, в них мало плотных гранул, тромбоцитопения, яркие признаки экземы, тяжелый иммунодефицит, отсутствие АДФ-агрегации тромбоцитов.**

3. Синдром Германского–Пудлака (аутосомно-рецессивный тип наследования). Характерно: альбинизм, цероидоподобные комплексы в макрофагах костного мозга, отсутствие АДФ-агрегации и снижение коллаген-агрегации тромбоцитов.

#### **Лечение тромбоцитопатий:**

1. Исключить спирт, уксус, аспирин, анальгин, физические нагрузки.

2. Отвар крапивы, тысячелистника (0,5 стакана 2-3 раза в день).

3. Диета, богатая фосфолипидами (арахис и другие орехи - улучшают первичный гемостаз).

4. Аскорутин, витамин С 0,5г в сутки.

5. Дицинон (внутривенно или местно).

6. Инъекции АТФ 1-2мл 1раз в сутки в/м в течение месяца, затем 7-10 дней ежемесячно. Возможно лечение по 2 мл, в/м 1раз в неделю.

7. Антифибринолитики: аминокaproновая кислота, памба, гумбикс, трансамча. Местно или внутривенно.

8. Переливание тромбомассы только по строгим показаниям.

9. Переливание свежезамороженной плазмы только при ДВС-синдроме.

10. Человеческий иммуноглобулин 5 дней, внутривенно.

11. Криопреципитат (от 25ед до 40ед на 1 кг веса больного, в/в), спленэктомия при синдроме Вискота - Олдриджа.

12. Трансплантация костного мозга при тромбостении Гланцмана и синдроме Вискота - Олдриджа.

## 6. Задания на уяснения темы занятия (тесты, ситуационные задачи):

### Тестовый контроль:

**1. В каком случае для лечения тромбоцитопении целесообразно проведение спленэктомии?**

- А. Начальная стадия эритремии.
- Б. Маркиафава - Микеле.
- В. Миелодиспластический синдром.
- Г. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Д. Бластный криз при хроническом миелолейкозе.

**2. Для гемограммы при аутоиммунной тромбоцитопении характерно все, кроме:**

- А. Тромбоциты единичные.
- Б. Гипохромия эритроцитов.
- В. Анемия.
- Г. Лейкопения.
- Д. Количество эритроцитов в норме.

**3. При выраженной тромбоцитопении необходимо исключить все заболевания, кроме:**

- А. Гемобластозы.
- Б. Хронические поражения печени.
- В. Метастазы рака в костный мозг.
- Г. Системные заболевания.
- Д. Гаптенный агранулоцитоз.

**4. Какой тип кровоточивости характерен для всех тромбоцитопений?**

- А. Ангиоматозный.
- Б. Васкулитопурпурный.
- В. Гематомный.
- Г. Смешанный.
- Д. Пятнисто-петехиальный.

**5. Каков патогенез болезни Гланцмана?**

- А. Дисплазия сосудистой стенки вследствие нехватки коллагена.
- Б. Дефицит рецептора, ответственного за агрегацию тромбоцитов.
- В. Дефицит рецептора, ответственного за адгезию тромбоцитов.
- Г. Недостаток IX фактора свертывания.
- Д. Отсутствие 3-го пластинчатого фактора.

**6. Нарушение функции тромбоцитов может наблюдаться при всех ниже перечисленных состояниях, кроме:**

- А. Уремия
- Б. Гемофилия А
- В. Прием аспирина
- Г. Болезнь Виллебранда
- Д. Тромбостения Гланцмана

**7. К средствам, влияющим на тромбоцитарное звено гемостаза относятся:**

- А. Эпсилон-аминокапроновая кислота
- Б. Трентал
- В. Свежезамороженная плазма
- Г. Стрептокиназа

**8. Каковы причины тромбоцитопатий?**

- А. Понижение продукции тромбоцитов
- Б. Ускорение разрушения и потребления тромбоцитов
- В. Перераспределение тромбоцитов в кровотоке
- Г. Дефект структуры  $\text{PbIIIa}$  рецепторов тромбоцитов

**9. Какие лекарственные средства вызывают тромбоцитопению?**

- А. Сульфаниламиды
- Б. Трентал
- В. Метилурацил
- Г. Ретаболил

**10. При каких заболеваниях отмечается тромбоцитопения?**

- А. Тромбостения Гланцмана
- Б. Болезнь Виллебранда I типа
- В. Миелофиброз
- Г. Гемофилия В

**11. При каком уровне тромбоцитов в крови можно ставить вопрос о применении концентрата тромбоцитов?**

- А.  $200 \cdot 10^9/\text{л}$
- Б.  $150 \cdot 10^9/\text{л}$
- В.  $100 \cdot 10^9/\text{л}$
- Г.  $20 \cdot 10^9/\text{л}$

**12. Почему переливание тромбоконцентрата редко проводят у больных с иммунными тромбоцитопениями?**

- А. Разрушение введенных трмбоцитов
- Б. Повышение агрегационной способности тромбоцитов
- В. Неблагоприятное влияние на плазменный гемостаз
- Г. Склеивание донорских тромбоцитов с тромбоцитами больного

**13. При лечении аутоиммунной тромбоцитопении используется все перечисленное, за исключением:**

- А. Преднизолон
- Б. Анаболических стероидов
- В. Спленэктомии

Г. Цитостатических препаратов

Д. Аскорбиновой кислоты

**14. Наследственная тромбоцитопения, связанная с отсутствием альфа-гранул тромбоцитов, носит название:**

А. Аспирино-подобной тромбоцитопатии

Б. Синдром серых тромбоцитов

В. Синдром Вискота\_Олдрича

Г. Аномалии Мея-Хеглина

Д. Тромбоцитопатии с отсутствием коллаген-агрегации тромбоцитов

**15. Какие средства подавляют агрегационную способность тромбоцитов?**

А. Полиглокин

Б. Реоферон

В. Трентал

Г. Адреналин

**16. В лечении наследственных тромбоцитопатий не используется:**

А. Преднизолон

Б. Дицинон

В. Эпсилон-аминокапроновая кислота

Г. Тромбоцитарная масса

Д. Трансплантация костного мозга

**Самоконтроль по ситуационным задачам данной темы:**

**Задача №1.** Больная 18 лет поступила в стационар в связи с анемическим синдромом. В течение последнего месяца на коже груди, спины, обеих голени синяки. На поверхности голени мелкоточечная петехиальная сыпь. Последние месячные в течение 15 дней, обильные. Печень, селезенка не увеличены. Анализ крови: эритроциты -  $3,0 \times 10^{12}$  /л, Hb - 105 г/л, тромбоциты единичные, лейкоциты -  $12 \times 10^9$  /л, п/я - 10%, с/я - 55%, лимфоциты - 25%, моноциты - 5%.

1. Каков наиболее вероятный диагноз?

**2. Какое исследование необходимо провести для подтверждения диагноза?**

**Задача №2.** Больная, 25 лет, поступила в клинику с жалобами на подкожные кровоизлияния, появляющиеся произвольно или после легкой травмы, обильные menses, носовые кровотечения, кровотечения из десен. Больна с детства, заболевание носит рецидивирующий характер. При поступлении в предыдущий раз проведено лечение большими дозами глюкокортикоидов, однако хорошего эффекта получить не удалось. Количество тромбоцитов не увеличилось выше 30,0 – 50,0 тыс. При объективном осмлтре мвссивные подкожные кровоизлияния, кожные покровы бледные, тахикардия. Мягкий систолический шум над всемиточками сердца.

1. О какой форме тромбоцитопенической пурпуры можно думать?

Сформулируйте развернутый диагноз.

2. План лечения

**Задача №3.** Больная поступила в гематологическое отделение с жалобами на носовые кровотечения, обильные и длительные месячные, похудание. Больна много лет. Объективно: пониженного питания, в остальном в статусе без особенностей. В анализе крови: Hb 136г/л, эритроциты 3,9, лейкоциты 6,2, тромбоциты 9,0, СОЭ 52мм/час

1. Предварительный диагноз?

2. С чем нужно дифференцировать?

3. Какое дообследование?

4. Лечение.



## 7. Список тем по УИРС:

1. Дифференциальная диагностика приобретенных форм тромбоцитопений.
2. Наиболее часто встречаемые наследственные тромбоцитопатии.
3. Алгоритм дифференциальной диагностики вторичных тромбоцитопений.

### 1. Тема 5. Дифференциальная диагностика и лечение геморрагического синдрома (патология плазменного и сосудистого гемостазов).

2. **Значение изучения темы:** Расстройства гемостаза в общей патологии человека занимает важное место, так как отличаются высокой частотой, разнообразием и высокой опасностью геморрагических и тромбогеморрагических заболеваний и синдромов. Для познания наиболее часто встречающихся диатезов необходимо научить студентов разбираться в их этиопатогенетических, клинических и гематологических проявлениях. Поэтому **учебное значение** данной темы: иметь представление о дифференциальной диагностике патологии плазменного (гемофилий, болезни Виллебранда) и сосудистого (геморрагические васкулиты, болезнь Рандю-Ослера, другие наследственные вазопатии) гемостазов. **Профессиональное значение** темы: подготовка высококвалифицированного специалиста, хорошо ориентирующегося в вопросах дифференциальной диагностики патологии плазменного и сосудистого гемостазов. **Личностное значение** темы: развитие ответственности будущего врача за дифференциальную диагностику и адекватное лечение патологии плазменного и сосудистого гемостазов.

3. **Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен знать типы кровоточивости, патогенез, клинические проявления, диагностику и лечение основных геморрагических диатезов, связанных с патологией плазменного и сосудистого гемостазов, уметь дать оценку гематологическим показателям при геморрагических диатезах, уметь классифицировать, диагностировать заболевание на основании клинических и лабораторных исследований, уметь назначить лечение, иметь представление о редких патологиях сосудистого и плазменного гемостазов, иметь навыки сбора анамнеза, физикального обследования больных.

### 4. План изучения темы:

- 4.1. Самостоятельная работа у постели больного – 60 мин.
- 4.2. Практическая работа (разбор больных) – 95 мин.
- 4.3. Решение задач – 15 мин.
- 4.4. Заключение по занятию (итоговый контроль) письменно или устно с оценкой знаний – 15 мин.
- 4.5. Задание на следующее занятие – 3 мин.

## **Основные понятия и положения темы**

### **Приобретенная патология сосудистой стенки**

1. Повреждение сосудистой стенки при сепсисе, гриппе, вирусной инфекции (вирусный гепатит).
2. При цинге (недостаток витамина С) – геморрагическая сыпь носит сливной характер, распространяется на волосистую часть головы, кровоточивость десен, стоматиты.
3. При парапротеинемических гемобластозах (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема).
4. При амилоидозах.
5. Синильная пурпура (вазопатия пожилых). Болезнь стариков более 65 - 70 лет. Характерна подкожныхповышенная ломкость сосудов. Геморрагический синдром в виде кровоизлияний, иногда экхимозов на тыле кистей, сгибательных поверхностях рук, ног. Не требует лечения возможно назначение аскорутин, троксевазина, небольших доз трентала, витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты. Необходимо исключить амилоидоз.
6. Аллергические васкулиты (в том числе геморрагический васкулит – микротромбоваскулит – болезнь Шенлейна-Геноха).

### **Наследственные вазопатии:**

1. **Геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю-Ослера).**

Аутосомно-доминантное наследование.

**Наблюдается аномалия коллагеновых структур сосудов мелкого калибра (в сосудистой стенке мало коллагена) – очаговое истончение стенки сосуда (сосудистая стенка приобретает вид гармошки, образуются множественные аневризмочки). Низкая резистентность к травмам.**

Первые клинические проявления в 6 – 10 лет: носовые, десневые кровотечения.

**Тип кровоточивости – ангиоматозный У этих больных быстро развивается ЖДА.**

**Необходимо проводить УЗИ внутренних органов (печени, почек, селезенки, легких), так как могут быть гемангиомы.**

### **Лечение.**

1. Местно – холодный раствор ε-аминокапроновой кислоты криоденатурация.
2. **Внутрь - средства, угнетающие фибринолиз: памба до 3г в сутки, гумбикс, дицинон.**
3. **3. Квалифицированная мед. помощь: передние тампонады – марлевый тампон обильно должен быть смочен любым маслом и посыпан гемостатиком (памба, гумбикс). Затем хирургическая пластика, эмболизация кровоточащего сосуда.**
4. Проводится заместительная терапия (эритроцитарная масса, препараты железа).
5. **При гемангиомах внутренних органов – оперативное лечение. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с циррозом печени, хроническим гепатитом, онкологическим процессом.**

## **2. Синдром Элерса-Данлоса.**

**Наследственные дизмезенхимозы – генетический дефект коллагена не только в сосудистой стенке, но и в других органах.**

## **3. Синдром Марфана.**

**Слабость коллагеновых структур. Считают, что Паганини страдал этим заболеванием: высокий рост, худой, длинные конечности и пальцы (симптом “паучьих” пальцев), феномен разболтанных суставов, вылетают мелкие суставы кистей рук, может быть симптом ночного апноэ, храп.**

Виртуозные музыканты, хирурги, гимнасты, танцоры.

## **4. Остеодисплазии.**

**5. TAR-синдром (Т - тромбоцитопатия, А - эбсент, отсутствовать, R - радий) - отсутствует лучевая кость.**

## **6. Синдром Казобаха-Мерита.**

**7. Гигантские гемангиомы- это доброкачественные опухоли. Надо УЗИ печени, селезенки, молочных желез. Опасность связана с хроническим ДВС-синдромом.**

Лечение хирургическим путем, альфа-интерферон.

### **Приобретенные васопатии:**

#### **1. Геморрагические васкулиты (аллергические васкулиты)**

**В патогенезе ведущая роль принадлежит циркуляции иммунных комплексов с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра (капилляров). Классическая форма - болезнь Шенлейна-Геноха - иммунный микротромбоваскулит. Поражаются сосуды кожи и внутренних органов.**

**Провоцирующие факторы: ВИЧ-инфекция, гепатит, грипп, коковые инфекции, прививки, опухоли, РА, СКВ, паразитарные инвазии, холод, тепло, продукты питания и др.**

В крови от 10 до 100г иммунных комплексов (ИК)

**Микрососуды забиваются ИК, происходит тромбирование, сосуды становятся не проходимы. Основные проявления васкулита – поражение кожи, суставов, кишечника, почек, легких, сердца). ЦИК повышены (в норме, снижены) - по-разному. Диагностика всех форм болезни Шенлейна-Геноха, в основном клиническая.**

#### **Кожно-суставная (простая) форма:**

**Есть острые и хронические формы (5-6-7месяцев); 4 степени тяжести (молниеносная, тяжелая, средне тяжелая, легкая).**

**Характерно: после гриппозного состояния (или др. провоцирующего фактора) катаральное воспаление дыхательных путей, повышение температуры тела, геморрагический синдром: васкулитнопурпурный тип кровоточивости - симметричная сыпь начинается с удаленных участков, затем поднимается вверх (начинается на стопах, затем голени, бедра, живот, ягодицы, грудь).**

#### **Абдоминальная форма.**

**Характеризуется высыпаниями на субсерозной оболочке слизистой, проявляется сильными схваткообразными болями в животе, потом**

**спонтанная ремиссия болей на 1-2 часа, затем их возобновление, боли купируются только наркотиками, клиника ложного “острого живота”.**

Почечная форма.

**Поражаются сосуды почек. Клиника по типу ОГН, ХГН, может быть НС, формируется нефроз и ХПН. Проявляется гипоиостенурией.**

**Лечение кожно-суставной формы:**

1. Снижение физической нагрузки.
2. Обильное питье (улучшается микроциркуляция, так как разбавляются и выводятся ИК)
3. Полное голодание 1-2 суток
4. Очистительные клизмы, слабительное
5. Антиагреганты в течение 3-4 месяцев, кроме аспирина (может вызвать эрозии, кровотечение) курантил 25мг – 225мг в сутки; трентал 100-300мг в сутки; тиклид 250-500мг в сутки. Назначают 2-3 антиагреганта одновременно.
6. Если есть гиперкоагуляционный синдром - гепарин нефракционированный; если гипокоагуляционный синдром с геморрагическим синдром - свежезамороженную плазму до 1 литра.
7. Плазмаферез (ПФ) 2раза в неделю удаляется по 1500мл плазмы, курс 3 недели, то есть 6-7 процедур.

**Лечение почечной формы:**

ПФ с высокой гепаринизацией (20-30 тыс. в сутки), пульс-терапия (1г метипред в/в в течение 3-х дней). Положительный эффект - выход из гипоиостенурии.

**Лечение абдоминальной формы:**

Антиагреганты, гепарин в высоких дозах, ГКС (преднизолон 40-60мг в течение 5 дней), ПФ.

**Патология плазменного гемостаза (коагулопатии).**

**Коагулопатии - наследственная патология, при которой имеется дефицит какого-либо из плазменных факторов.**

1. Гемофилия А - недостаток VIII фактора свертывания. 95%.
2. Гемофилия В - недостаток IX фактора свертывания. 5-6%.
3. Гемофилия С - недостаток XI фактора свертывания. 0-1%.
4. Синдром Стюарта-Прауэра - недостаток X фактора свертывания.
5. Синдром Хагемана - недостаток XII фактора свертывания.
6. Гипопротромбинемия - недостаток VII фактора свертывания.

Клиника при этих нарушениях идентична.

**Гемофилия А.**

**Гемофилия А наследуется по рецессивному типу наследования.**

**Патология связана с X-хромосомой, болеют мужчины.**

**Степень тяжести зависит от количества VIII фактора свертывания (в норме от 50 до 200%):**

1. Тяжелая степень (0-2% VIII ф.с.)
2. Средней тяжести (2-5% VIII ф.с.)
3. Легкая степень (более 5% VIII ф.с.)

Тип кровоточивости - гематомный.

**Клиника** заболевания складывается из трех симптомов:

**Наиболее часто гемофилия проявляется гемартрозами 91% случаев и гематомами 93% случаев; наружные кровотечения встречаются в 74% случаев.**

Гемартрозы- кровоизлияния в крупные суставы конечностей.

Острые, иммунно-ревматоидный синдром (вторичный), хронические.

**С возрастом распространенность и тяжесть всех пораженных суставов неуклонно прогрессирует, часто приводит к инвалидности, заставляет больных пользоваться костылями, колясками и другими приспособлениями.**

**Гематомы - очень тяжелые, обширные и опасные, бывают подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные.**

Кровотечения при гемофилии имеют особенность - после первичной остановки (на 1-1.5-2 часа) кровотечение возобновляется, возможно до летального исхода, если не оказывается медицинская помощь. Часты и внутренние кровотечения.

**Лабораторная диагностика:**

**1. Удлиняется время свертывания крови (от 20 минут и до суток, в норме 5-6-10 минут). Время свертывания ориентировочный показатель многоступенчатого перехода фибриногена в фибрин, связано с активностью плазменных факторов свертывания.**

10.2. Выявляется гипокоагуляция в аутокоагуляционном тесте.

11.3. Удлиняется АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время, в норме 42-65 секунд).

**Лечение.**

Заместительная терапия препаратами, содержащими VIII фактора свертывания:

1. Криопреципитат
2. СЗП
3. Антигемофильная плазма
4. Различные концентраты VIII ф. с. (из пула донорской плазмы; рекомбинантный свиной VIII ф.с., КНП - концентрат нативной плазмы (чистой).
5. Рекомбинантный активированный VII фактор –
6. новосэвен и другие синтезированные препараты.
7. FEIBA (VII, IX, X, II факторы свертывания).
8. PPSB (протромбиновый комплекс).

**Расчет дозы криопреципитата:**

$D = B \times \% \text{ VIII ф.с.}$

D - доза криопреципитата

B - вес больного

%- уровень VIII ф., который мы хотим достигнуть в крови.

Пример:  $50 \text{ кг} \times 60\% = 3500 \text{ ед.}$

в 1 дозе – 100 единиц, значит надо перелить 35 доз криопреципитата, т.к. больному требуется 3500 ед. VIII ф..

Криопреципитат вводят 2 раза в сутки в/в быстро струйно. П/к, в/м инъекции запрещены!

Для купирования легкой степени геморрагического синдрома (небольшого кровотечения в сустав, при экстракции зуба, умеренного наружного кровотечения) достаточно 15-20% VIIIф. с поддерживающей дозой 10-15%.

Для купирования геморрагического синдрома средней степени тяжести (более опасные кровотечения (внутренние, наружные) и при гематомах) необходимо 50-70% VIIIф. с последующей поддерживающей дозой 15-20%.

При тяжелом геморрагическом синдроме, больших операциях и травмах требуется 70% - 100% VIIIф., поддерживающая доза 25-45%.

#### **Неотложная помощь при остром гемартрозе:**

1. Иммобилизация конечности (не более 3-5сут.).
2. Теплые компрессы, повязки на область поражения.
3. Лечебная пункция сустава с аспирацией крови и введением гидрокортизона 2-х ампул.
4. Перелить криопреципитат.
5. Показано плавание, ЛФК, велотренажер.

**Лечение гемофилии В:** препараты, содержащие очищенный IXф., КНП, свежезамороженная плазма, PPSB, рекомбинантный VIIф.

**Лечение гемофилии С:** дицинон, памба, очищенный XIф.

#### **Ингибиторные формы гемофилии:**

Наблюдается в результате появления ингибиторов (антител) к факторам свертывания, чаще VIIIф. и IXф. Патология приобретенная. Может проявляться как у мужчин, так и у женщин. Характерен внезапно появившийся геморрагический синдром. Необходимо определять уровень ингибитора. Лечение трудно, применяется плазмаферез, плаквенил, ГКС, новосэвен.

#### **Болезнь Виллебранда.**

Фактор Виллебранда (ФВ) продуцируется в эндотелии сосудов и мегакариоцитах (в к/м), находится в тромбоцитах (в альфа-гранулах), от туда попадает в плазму крови.

Функции ФВ:

1. Осуществляет прикрепление клеток к поврежденному участку сосуда (адгезивная способность тромбоцитов).
2. Является носителем прокоагулянтной части VIIIф (VIIIc).

VIII: VIIIc+ФВ.

#### **Диагностика болезни Виллебранда:**

I тип: наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В крови ФВ недостаточно, но иногда ФВ возрастает и нормализуется, нарушена экспрессия выброса из эндотелия сосудов и тромбоцитов. Уровень ФВ снижен, наблюдается умеренное снижение VIIIф. в крови – 20-30%. Удлинено время кровотечения. АЧТВ удлинено на 10-15-20секунд.

Смешанный, микроциркуляторный тип кровоточивости (синяки, экхимозы, носовые, десневые кровотечения, продолжительные menses).

**Лечение:** дисмапрессин (stemat) - (легкие формы гемофилии А и I тип болезни Виллебранда) в/в или в каплях 2 капли в нос. Этот препарат повышает выброс ФВ из сосудистой стенки.

II тип: наличие качественных аномалий молекулы ФВ (уровень ФВ в норме, но он не выполняет свои функции). Имеются различные подтипы.

Дисмапрессин не помогает и даже смертельно опасен.

III тип: наследуется по аутосомнорецессивному типу. Течение тяжелое.

Гематомный тип кровоточивости.

**Уровень ФВ менее 4% (в тромбоцитах, эндотелии, крови). Количество тромбоцитов в норме. Уровень VIIIф. менее 1%. Время свертывания крови увеличивается до 10 минут.**

**Лечение:** Десмапрессин не эффективен. Криопреципитат 15-50(70)ед/кг веса. В одной дозе 100ед ФВ. Другие концентраты VIIIф. СЗП 200мл - 200ед ФВ.

IV тип:

### **Псевдоболь Виллебранда.**

Связана с аномалией мембраны тромбоцитов (много рецепторов на поверхности тромбоцитов к ФВ) - гиперреактивность тромбоцитов. В клинике геморрагический синдром, могут быть тромбозы.

## **6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности**

### **Тестовый контроль:**

**1. При каком заболевании характерен ангиоматозный тип кровоточивости?**

А. Тромбостения Гланцмана.

Б. Болезнь Рондю - Ослера.

В. Болезнь Виллебранда.

Г. Гемофилия.

Д. Болезнь Верльгофа.

**2. В лечении больного геморрагическим васкулитом могут быть использованы все методы кроме:**

А. Гепарина

Б. Трентала.

В. Свежезамороженной плазмы.

Г. Плазмафереза.

Д. Аминокапроновой кислоты.

**3. Какое утверждение относительно геморрагического васкулита неправильно?**

А. Может быть одним из проявлений лимфосаркомы.

Б. Геморрагические высыпания приподнимаются над кожей.

В. Часто выявляются признаки ДВС-синдрома.

Г. В основе заболевания лежит нарушение внутреннего механизма плазменного звена гемостаза.

Д. Методом выбора в терапии является гепарин.

**4. Что из перечисленного может провоцировать болезнь Шенлейн-Геноха?**

А. Инфекции.

Б. Прививки.

В. Холод, тепло.

Г. Аллергизация продуктами питания.

Д. Все перечисленное.

**5. Каков патогенез болезни Рандю-Ослера?**

А. Дисплазия сосудистой стенки вследствие нехватки коллагена.

Б. Дефицит рецептора, ответственного за агрегацию тромбоцитов.

В. Дефицит рецептора, ответственного за адгезию тромбоцитов.

Г. Недостаток IX фактора свертывания.

Д. Отсутствие 3-го пластинчатого фактора

**6. Для оценки степени тяжести гемофилии необходима:**

А. Концентрация VIII фактора свертывания в крови.

Б. Степень времени кровотечения.

В. Степень времени свертывания.

Г. Степень удлинения АЧТВ.

Д. Выраженность геморрагического синдрома.

**7. Какой тип кровоточивости характерен для гемофилии:**

- А. Ангиоматозный
- Б. Васкулитнопурпурный
- В. Гематомный
- Г. Петехиально-пятнистый
- Д. Смешанный

**8. Для гемофилии характерно все, кроме:**

- А. Гематомы обширные.
- Б. Кровотечения.
- В. Гемартрозы острые.
- Г. Гемартрозы хронические.
- Д. Геморрагическая сыпь.

**9. Какие препараты не используются для оказания помощи при кровотечении больным гемофилией:**

- А. Криопреципитат.
- Б. Антигемофильная плазма.
- В. Е-аминокапроновая кислота.
- Г. Свежезамороженная плазма.
- Д. Аскорбиновая кислота.

**10. Укажите диагностический признак гемофилии.**

- А. Снижение фибриногена.
- Б. Удлинение времени кровотечения.
- В. Удлинение времени свертывания.
- Г. Снижение протромбинового показателя.
- Д. Нарушение ретракции кровяного сгустка.

**11. Что верно для болезни Виллебранда?**

- А. Снижение фактора Виллебранда.
- Б. Снижение VIII фактора свертывания.
- В. Гематомнопятнистый (смешанный) тип кровоточивости.
- Г. В лечении используется криопреципитат.
- Д. Все перечисленное верно.

**12. Какое положение для оказания неотложной помощи при гемартрозе (при гемофилии) неверно?**

- А. Иммобилизация конечности в физиологическом положении.
- Б. Холод на область сустава.
- В. Введение криопреципитата.
- Г. Обезболивающая терапия.
- Д. Пункция сустава в специализированном отделении

**13. При ТАР-синдроме наблюдается вся следующая симптоматика, за исключением:**

- А. Тромбоцитопении
- Б. Тромбоцитопатии с отсутствием плотных гранул тромбоцитов
- В. Отсутствия лучевой кости
- Г. Гипертромбоцитоза

**14. Назовите препараты, используемые для замещения дефицита фактора IX:**

- А. Криобулин
- Б. Гемофил
- В. PPSB
- Г. Профилат
- Д. Фактор-Хьюман

**15. Для лечения гемартрозов при гемофилии используются:**

- А. Пункция пораженного сустава с откачиванием крови и введением в полость сустава гидрокортизона на фоне адекватной трансфузионной терапии
- Б. Охлаждение пораженного сустава
- В. Срочная операция – синовэктомия
- Г. Срочное введение больному эpsilon-аминокапроновой кислоты
- Д. Операция с заменой пораженного сустава на трансплантат

**16. К наследственным формам геморрагических диатезов сосудистого генеза не относятся:**

- А. Диффузная ангиокератома туловища (болезнь Фабри)
- Б. Тромбастения Гланцмана
- В. Гемангиомы с тромбоцитарными и коагуляционными нарушениями (синдром Казабаха-Мерита)
- Г. Синдром Марфана

**17. Телеангиэктазия Рандю-Ослера характеризуется:**

- А. Частым развитием аутоиммунной гемолитической анемии
- Б. Постгеморрагической железодефицитной анемией и полиглобулией
- В. Эффективностью криодиссекции телеангиэктозий
- Г. Правиль А и В
- Д. Правильно Б и В

**Ситуационные задачи:**

**Задача №1.** У больного Д., 19 лет, в течение трех часов интенсивные схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся кровавой рвотой, меленой. С диагнозом «острый живот» больной доставлен в хирургическое отделение больницы.



При осмотре: на голених и стопах папулезно-геморрагическая сыпь, при надавливании не исчезает. Отмечается небольшая припухлость голеностопных суставов. Известно, что несколько дней назад введена противогриппозная вакцина.

Ан. крови: эритроциты -  $3,5 \times 10^{12}$ /л, НГ - 110 г/л, лейкоциты -  $10 \times 10^9$ /л, СОЭ - 30 мм/час. 1. Ваш диагноз?

2. Ваша тактика ведения больного?

**Задача №2.** Больной 17 лет страдает гемофилией А. Поступил в стационар в связи с выраженной слабостью, сердцебиением, одышкой при незначительной нагрузке. Два дня назад упал на скользкой дороге. Многократный жидкий, черный стул.

Анализ крови: эр. -  $2,9 \times 10^{12}$ /л, НГ - 90 г/л, Тр. -  $180 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $10,0 \times 10^9$ /л,

Какое лечение наиболее целесообразно?

**Задача №3.** Больной 18 лет страдает кровоточивостью с раннего детства: неоднократные носовые кровотечения, гематомы после ушибов, год назад болезненные кровоизлияния в коленные и голеностопные суставы. Ваш диагноз?

**Задача №4.** Больной 16 лет, жалобы на схваткообразные боли в животе, преимущественно вокруг пупка, живот вздут, при пальпации мягкий, на коже множественные синяки. Правый коленный сустав припухший, болезненный при пальпации. В крови: лейкоцитов  $11 \times 10^9$ /л, НГ - 130 г/л. Тр.- $200 \times 10^9$ /л.

В течение нескольких лет наблюдались длительные носовые кровотечения. Протромбиновый индекс нормальный, время свертывания крови удлинено, агрегация тромбоцитов не нарушена. Ваш диагноз?

**Задача №5.** Больной 17 лет обратился к врачу по поводу периодического появления обширных подкожных кровоизлияний, слабости, головокружений. С детства обильные носовые кровотечения. При осмотре: кожные покровы бледные, подкожные кровоизлияния по типу экхимозов. В анализе крови: Эр. -  $3,5 \times 10^{12}$ /л, НГ - 110 г/л, Тр. -  $230 \times 10^9$ /л, лейкоцитов -  $8,0 \times 10^9$ /л. Время свертывания крови 10 мин., время кровотечения 12 мин.

1. Ваш диагноз?

2. Наиболее целесообразное лечение больному.

**Задача №6.** У 63-летней больной в течение 4 месяцев рецидивирующие геморрагические высыпания на голених, преходящие боли в крупных суставах. Месяц назад появился субфебрилитет, постоянные тупые боли в правом боку. При осмотре пальпируется нижний полюс правой почки, СОЭ 60мм/час, в анализе мочи белок 0,56г/л, 60-80 эритроцитов в поле зрения

1. Наиболее вероятный диагноз

2. Дифференциальный диагноз

3. План дообследования

**Задача №7.** Больной 20 лет. В течение 3 дней беспокоит кашель, насморк, субфебрильная температура. Принимал амидопирин. На 4 день заметил подкожные кровоизлияния на коже груди и конечностях, были повторные носовые кровотечения. Объективно распространенные петехиальные и подкожные кровоизлияния. Положительные симптомы щипка и жгута. В

остальном без особенностей. В анализе крови Нв 105г/л, лейкоц. 5,8, формула не изменена, тромбоциты 15,0

1. Диагноз?
2. Какие ожидаются изменения основных показателей свертываемости крови?
3. Какое исследование необходимо для определения характера тромбоцитопении
4. Тактика лечения

**Задача №8.** Больной, 25 лет, поступил в клинику с жалобами на головокружение, шум в ушах, дегтеобразный стул, боли в крупных суставах и припухание в них. Болен с детства, периодически бывает гематурия, носовые кровотечения, боли в локтевых и коленных суставах. Родители как будто здоровы. В последний год частые повторные почечные кровотечения. Объективно кожа и видимые слизистые бледные. Коленные суставы увеличены в объеме, левый заметно напряжен. Систолический шум над всеми точками сердца.

1. Выделить ведущие синдромы
  2. Сформулировать наиболее вероятный диагноз.
  3. Наметить план для уточнения диагноза
- 12.

#### **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой:**

1. Создать алгоритм дифференциальной диагностики наследственных васопатий.
2. Создать алгоритм дифференциальной диагностики различных форм геморрагического васкулита
3. Создать алгоритм дифференциальной диагностики различных форм коагулопатий.
4. Написать реферат «Редкие формы коагулопатий, в том числе гемофилия С, ингибиторная форма гемофилии».

#### **1. Тема 6. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия острого лейкоза.**

**2. Значение темы.** Диагностика ОЛ требует большого внимания. Для познания этого необходимо научить студентов разбираться в клинических и гематологических проявлениях наиболее часто встречающихся острого лимфо- и миелобластного лейкозов. За последние годы внедрены новые высокотехнические методы диагностики и лечения ОЛ – цитогенетические исследования клеток крови и костного мозга, иммунофено-типирование; программное лечение больных ОЛ по современным национальным и международным протоколам. Все это разбирается со студентами на примере гематологического отделения ККБ. **Профессиональное значение темы:** подготовка специалиста, ориентирующегося в вопросах диагностики, лечения больных с ОЛ. **Личностное значение темы:** при изучении проблемы необходимо обратить внимание студентов на то, что лейкозы

являются опухолевыми заболеваниями системы крови, и поэтому студент не должен забывать о деонтологии у этих больных .

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений студент должен знать этиологию, клинические синдромы ОЛ, методы обследования, провести дифференциальный диагноз с другими лейкозами и апластической анемией, иметь представление о современных методах терапии острых лейкозов, знать механизм действия различных групп лекарств..

Иметь представление о клиническом анализе крови при ОЛ. Главный признак ОЛ по формуле крови - наличие различного количества бластов (от единичных до очень большого числа) и наличие зрелых клеток, отсутствие промежуточных форм, так называемый «лейкемический провал». Возможна анемия различной степени тяжести, тромбоцитопения иногда очень выраженная. Количество лейкоцитов может быть разным: нормальным, сниженным (лейкопения) или очень большим (гиперлейкоцитоз – более  $100 \times 10^9$ ). Анализ крови: эритроциты  $2,4 \times 10^{12}$  гемоглобин 80 г/л цв.показатель 1,0 тромбоциты ед. в препарате лейкоциты  $64,2 \times 10^9$  формула: п/я 2 % с/я 8 % лимфоциты 10 % бластные клетки 80 % СОЭ 76 мм. Ответ к анализу. Нормохромная анемия средней степени тяжести, умеренный лейкоцитоз, выраженные тромбоцитопения и бластемия с отсутствием промежуточных форм, резко ускоренная СОЭ. Диагноз: острый лейкоз

Студент должен иметь представление о технике стеральной пункции, показаниях к ней, знать трактовку при ОЛ. Стеральная пункция выполняется иглой Кассирского на уровне третьего межреберья грудины в положении больного лежа на спине после обработки кожи йодом и спиртом. Показания: подозрение на заболевание крови (лейкозы, множественная миелома, апластическая и рефрактерные анемии, В<sub>12</sub>- дефицитная анемия, тромбоцитопения, подозрение на метастазы рака в костный мозг). Трактовка миелограмм при лейкозах. При остром лейкозе в миелограмме бластоз более 15 – 20%.

**Иметь навыки определения длинника и поперечника селезенки. Пальпация проводится в положении лежа на спине и на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. Перкуссия селезенки осуществляется в положении больного стоя и лежа на правом боку тихо от ясного звука к тупому. В норме селезеночная тупость определяется между 9 и 11 ребрами, размер 4 – 6 см (поперечник). Длинник селезенки перкутируют по 10-му ребру, в норме он равен 6 – 8 см. Иметь навыки пальпации периферических лимфоузлов. При пальпации лимфоузлов необходимо отмечать их величину (в сантиметрах или сравнивая с известными предметами), консистенцию, чувствительность и взаимосвязь между собой и с окружающими тканями. Пальпацию лимфоузлов проводят по ходу m. Sternocleidomastoideus, затылочных мышц, в подчелюстных подмышечных, кубитальных и паховых областях.**

#### **4.План изучения темы:**

4.1. Самостоятельная работа:

- в палате у постели курируемого больного
- с историей болезни курируемого пациента
- демонстрация куратором практических навыков по осмотру больного
- беседа с больным - 60 минут

4.2. Исходный контроль знаний: тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос - 20 минут.

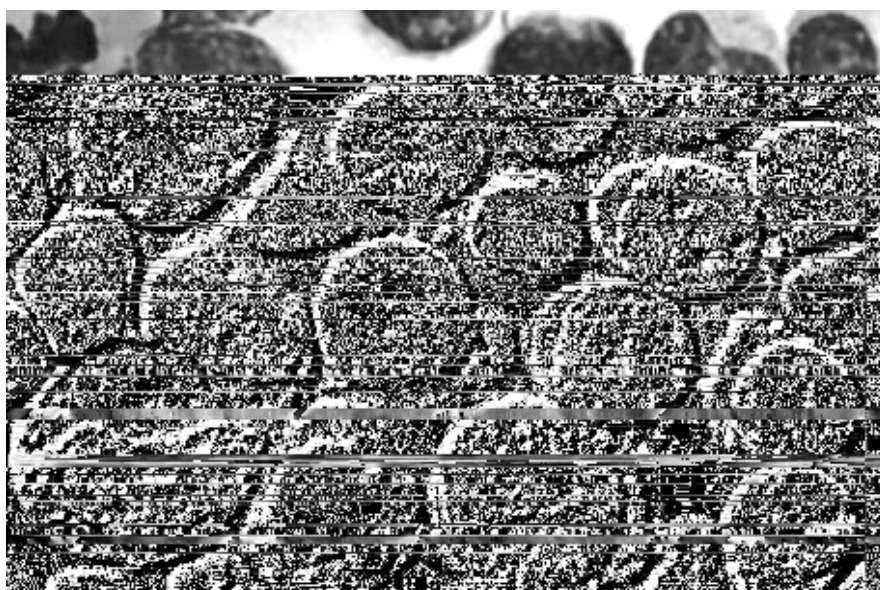
4.3. Самостоятельная работа по теме: разбор больного с ОЛ. Доклад куратора по жалобам, анамнезу, осмотр больного. Выделение синдромов клинических и гематологических. Постановка диагноза с учетом морфологического варианта. Выработка представления о больном Обсуждение тактики лечения больного, достижения в лечении. Обсуждение дальнейшей (амбулаторной) тактики ведения больного. Разбор анализов крови при ОЛ. Заслушивание рефератов «Современные принципы лечения острых лейкозов», «Цитостатическая болезнь» - 40 минут.

4.4. Итоговый контроль знаний: решение ситуационных задач; подведение итогов - 30 минут.

### **5. Основные понятия и положения темы (наглядные формы – таблицы, схемы, алгоритмы и др.).**

Все лейкозы делятся на острые и хронические. Определяющим признаком является не скорость течения процесса, а форма клеток, составляющих опухоль: если основная масса этих клеток представлена бластами, то речь идет о лейкозе остром. При хронических лейкозах основной массой опухолевых клеток являются зрелые и созревающие элементы.

В основном острые лейкозы получили названия по нормальным бластам соответствующих ростков кроветворения: лимфобластный, миелобластный, эритробластный, монобластный и т. д. Принадлежность бластных клеток к тому или иному ростку кроветворения определяется при кариологическом, гистохимическом, иммуно-фенотипическом исследованиях.



Картина костного мозга при остром лейкозе

**Острые лейкозы.** Острые лейкозы (ОЛ) - группа опухолевых заболеваний системы крови (гемобластозов), которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией ими различных тканей и органов. Все острые лейкозы клональны, то есть возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, которая может относиться как к очень ранним, так и к клеткам - предшественницам. Принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения, степень их дифференцировки обуславливают клиническое течение острого лейкоза, терапию, эффективность проводимого лечения и прогноз заболевания. Острый лейкоз - довольно редкое заболевание и составляет лишь 3% злокачественных опухолей человека, однако среди гемобластозов острые лейкозы занимают одно из первых мест по частоте. До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения ОЛ был быстро прогрессирующим и фатальным во всех случаях заболеванием со средней продолжительностью жизни пациентов 2,5 - 3 месяца. У большинства больных причиной смерти являлись тяжелые инфекционные осложнения из-за агранулоцитоза и геморрагического синдрома.

**Этиология.** ОЛ является следствием мутации кроветворной клетки, происходит нарушение контроля за клеточным циклом. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остается неизвестной. Существует несколько предрасполагающих факторов. У детей с синдромом Дауна вероятность возникновения острого лейкоза в 20 раз чаще. Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении некоторых видов животных (коровы, приматы). Было доказано, что вирус Эпштейна - Барр участвует в онкогенезе лимфомы Беркитта, ряда В-клеточных ОЛЛ, лимфом Ходжкина и лимфом, ассоциированных с вирусом приобретенного иммунодефицита. Доказана связь между ионизирующей радиацией при взрыве атомной бомбы и химио- и радиотерапией по поводу других опухолей с риском возникновения острых лейкозов. Бензол при длительном воздействии на организм человека дает лейкемогенный эффект. При изучении воздействия малых доз радиации не получено доказательств в пользу увеличения частоты заболеваемости острыми лейкозами. Облучения в сочетании с некоторыми цитостатиками повышает риск заболевания острым лейкозом.

#### **Периоды заболевания, этапы и принципы лечения.**

В течении ОЛ выделяют первый острый период, ремиссии и рецидивы. Насколько длителен предклинический период заболевания, неизвестно. Ко времени установления диагноза у больного имеется около 100 миллиардов лейкозных клеток. Определенные симптомы болезни (анемия) могут появляться задолго до диагностики ОЛ. Основная клиническая картина складывается из четырех основных синдромов: гиперпластического (умеренное и безболезненное увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, гиперплазия миндалин, десен, кожные лейкозные инфильтраты); геморрагический; анемический; интоксикационный синдром

(немотивированная слабость, утомляемость, потливость, потеря массы тела). Диагноз ОЛ устанавливается при наличии 20% и более бластных клеток в костном мозге или периферической крови. Идентификация основных форм ОЛ проводится с помощью цитохимических, цитогенетических и иммунофенотипических маркеров. На основании этих маркеров создана Франко – американо - британская (ФАБ) классификация.

#### Классификация острых лейкозов (ФАБ классификация)

Нелимфобластные (миелоидные) ОЛ (8 типов)	Лимфобластные (ОЛЛ) (3 типа)	Миелодиспластический синдром (МДС) (5 типа)
<b>Острый недифференцированный миелобластный лейкоз (иммунофенотип СД33,СД13) М-0</b>	<b>общий острый лимфо-бластный лейкоз Common. Общий Common-антиген свойственен Т и В лимфоцитам – 60-79% Т-лимфобластный острый лейкоз В-клеточный лимфобластный</b>	
<b>Острый миелобластный лейкоз без созревания (СД33,СД13,СД34) М1</b>		
<b>Острый миелобластный лейкоз с созреванием (СД33, СД13, СД14, СД15, СД34, DR) М2</b>		
Острый промиелоцитарный лейкоз (СД33, СД13,СД11, СД15) М3		
Острый миеломонобластный лейкоз (СД33, СД34, DR ,СД13,СД11, СД14, СД15) М4		
Острый монобластный лейкоз (М5)		
Острый эритробластный лейкоз (М6)		
Острый мегакариобластный (М7)		

Следует установить как можно более точный диагноз (не только лимфобластный или миелоидный вариант ОЛ, но и их морфологические подтипы, обязательно получить материал для иммунофенотипирования и цитогенетики). Установив диагноз и определив вариант ОЛ, начинают химиотерапию.

**Основополагающим принципом терапии ОЛ** является применение цитостатиков в адекватной дозе и за определенный отрезок времени с целью как можно более быстрого и полного уничтожения лейкоемического клона. Второе принципиальное положение заключается в необходимости

использования полноценной вспомогательной терапии - выхаживания больных в период миелотоксического агранулоцитоза, аплазии костного мозга. Вспомогательная терапия подразделяется на два основных направления - профилактику осложнений и их лечение. К основным профилактическим мерам относятся: 1) обеспечение сосудистого доступа 2) профилактика синдрома массивного лизиса опухоли 3) профилактика флебита, если не используется центральный венозный катетер 4) профилактика тошноты и рвоты 5) профилактика геморрагических осложнений 6) профилактика анемического синдрома 7) профилактика электролитных нарушений 8) профилактика коагуляционных нарушений 9) профилактика инфекционных осложнений.

**Цель современной терапии ОЛ** заключается в уничтожении всех лейкозных клеток, способных к пролиферации. Процесс включает несколько фаз терапии. Первичная фаза индукционной химиотерапии включает применение интенсивной комбинированной химиотерапии. Индукционная химиотерапия позволяет достичь полных ремиссий при лимфо-бластных в 75 - 80% случаев, при нелимфобластных - в 75% случаев. Ремиссия подтверждается пункциями костного и спинного мозга. **Ремиссия характеризуется** отсутствием симптомов, связанных с лейкозом, нормальными размерами селезенки, печени, лимфатических узлов и других органов. В костном мозге количество бластов не превышает 5%, лимфоцитов не более 30%, мегакарициты выявляются. В анализе крови: гемоглобин не менее 100 г/л, гранулоциты 1 тыс. и больше. Полная морфологическая ремиссия подразделяется на три основные типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Следующая фаза – лечение в ремиссии включает постиндукционную химиотерапию или терапию консолидации ремиссии и терапию поддержания ремиссии.

#### Протокол терапии ОЛЛ взрослых

Первая фаза (4 недели)	Вторая фаза (4 недели)
Цитостатики: рубомицин $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в неделю 4 недели, винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз в неделю 4 недели, L - аспарагиназа $5000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$ с 15 по 28-й дни), преднизолон $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно по 28-й день	Циклофосфан $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ 29, 36, 43, 50, 57 дни 6-меркаптопурин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно цитозар $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ 4 дня в неделю вслед за циклофосфаном 4 недели

Химиотерапия больным ОЛЛ осуществляется по разным протоколам в зависимости от иммунофенотипического варианта ОЛЛ и наличия у пациентов факторов риска – возраст, неадекватное предшествующее лечение, исходное количество лейкоцитов. Одновременно проводится профилактика нейтролейкемии – введение цитостатиков интратекально в определенные дни (метотрексат, цитозар, преднизолон). Контрольная пункция грудины проводится на 28-й день. Вторая фаза индукции ремиссии проводится с 29 по 57-й дни. Терапия поддержания ремиссии начинается через 3 - 4 недели

после завершения консолидирующего курса. Контрольная стерильная пункция проводится в 1-й год лечения перед каждым курсом консолидации и реиндукции, затем 1 раз в месяц. Терапия поддержания ремиссии проводится 2 года.

В настоящее время стало возможным исследовать лейкоэмические клетки каждого больного с помощью иммунофенотипирования, цитогенетического и молекулярно - биологических методов, и определять индивидуальные маркеры этих клеток. Указанные методы обладают высокой разрешающей способностью (обнаруживается 1 лейкоэмическая клетка на 10<sup>3-6</sup> нормальных гемопоэтических клеток). С их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкоэмического клона. Обнаружение минимальной остаточной популяции лейкоэмических клеток в период клинически и морфологически доказанной ремиссии определяет эту ремиссию как **клональную**. **Цитогенетическая** ремиссия – это полная клиничко - гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным. **Молекулярная** ремиссия – это полная клиничко - гематологическая ремиссия при отсутствии исходно определявшихся методом ПЦР молекулярных маркеров ОЛ (дважды проведенный анализ).

Крайне трудно разрешимой проблемой является лечение резистентных форм и купирование повторных рецидивов ОЛЛ. В Российском гематологическом центре г. Москвы разработан протокол полихимиотерапии резистентных форм ОЛЛ (Hi Dexa). Программа включает высокие дозы дексаметазона и цитостатики.

**Лечение острых миелобластных лейкозов.** Базисная программа химиотерапии, предложенная в 70 годы и получившая название «7+3» (7 дней цитостатик цитозар и на этом фоне 3 дня другой цитостатик – рубомицин), курсы повторяют. Интервал между курсами 10 - 14 дней. Первая контрольная стерильная пункция проводится на 14-й день. Индукция ремиссии 2 курса «7+3». Терапия поддержания ремиссии - полихимиотерапия «7+3» в аналогичных дозах 4 – 6 недель в течение 3-х лет или 1 года.

#### Протокол лечения острого миелобластного лейкоза

Индукционная полихимиотерапия	Полихимиотерапия консолидации ремиссии	Полихимиотерапия поддержания ремиссии
<p><b>1 курс</b> Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> х 2 раза в/в №7 Рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> в/в №3</p>	<p><b>1 курс</b> Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> х 2 раза в/в №7 Рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> в/в №3 Перерыв 2 недели</p>	<p>Первый год ремиссии Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> х 2 раза в/в №7 Рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> в/в №3 Перерыв 2 недели <b>Второй - третий год ремиссии</b> Цитозар 100мг/м<sup>2</sup> х2 раза в/в №7 Циклофосфан 1грамм №1 чередуется с</p>
<p><b>II курс</b> Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> х 2 Рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> в/в №3</p>	<p><b>II курс</b> Цитозар 100 мг//2 х2 раза Рубомицин 45 мг//м<sup>2</sup> в/в</p>	



	№3	цитозаром 100 мг/м <sup>2</sup> x2 раза + тиогуанин 200 мг/м <sup>2</sup> №7
--	----	--

Модификации индукционной полихимиотерапии - использование других препаратов (идарубицин увеличил эффективность ремиссии до 80%, митоксантрон – менее токсичен). Разработаны более интенсивные курсы с применением высоких доз цитостатиков.

Не менее важной, чем адекватная полихимиотерапия, является заместительная или терапия поддержания в ходе лечения и особенно в период миелотоксического агранулоцитоза. Во время проведения ПХТ и период миелотоксического агранулоцитоза у больных ОЛ развивается масса осложнений, каждое из которых может привести к раннему летальному исходу (пневмонии, сепсис, гепатиты, геморрагический синдром, энтеропатия). Одним из самых грозных проявлений цитостатической болезни является синдром энтеропатии. Выделяют 4 морфологических варианта этого осложнения. 1-й тип - ишемический энтероколит, псевдомембранозная энтеропатия. Морфологически проявляется распро-страненным некрозом собственно слизистой оболочки кишечника. 2-й тип – язвенно - некротическая энтеропатия тонкого и толстого кишечника, как правило, дистального отдела тонкого кишечника и восходящего отдела толстого. 3-й тип - геморрагическая некротическая энтеропатия - кровоизлияние в стенку тонкого и толстого кишечника со вторичным инфицированием кишечной флорой и развитием язвенно - некротических изменений. 4-й тип – язвенно - некротические изменения полости рта, глотки, пищевода, прямой кишки и области ануса. Здесь имеет значение механическое повреждение слизистой оболочки и наличие дисбактериоза. Клиническая картина некротической энтеропатии: отмечается умеренное вздутие живота и боль, схваткообразная, локализуемая чаще всего в илеоцекальной области. Боль сопровождается симптомами раздра-жения брюшины, затем появляется кашицеобразный стул, либо понос, либо запор, гипертермия. Исчезновение перистальтики кишечника, обнаружение выпота в брюшной облас-ти, появление сухости языка служат показанием к лапаротомии. Антибактериальная тера-пия назначается с первого дня химиотерапии, особенно при лечении ОМЛ (бисептол 960 x 2 раза в сутки или фторхинолоны в сочетании с низоралом или дифлюканом), при снижении лейкоцитов до 1 тысячи и ниже и при стабильном повышении температуры свыше 38<sup>0</sup>С без явного очага инфекции назначаются цефалоспорины 3 - й и 4-й генерации и аминогликозиды, при грамм (+) флоре предпочтительнее назначение тиенама, ме-ронема (группа карбопенемов). Гемокомпонентная терапия (эритроцелль, разморожен-ные и отмытые эритроциты, свежезамороженная плазма, тромбоконцентраты) сопровождает лечение больных с ОЛ по протоколам. Наиболее важна тромбомасса. Трансфузии свежезамороженной плазмы направлены на борьбу с геморрагиями (кровоточивость при ОЛ обусловлена еще и нарушением плазменного звена гемостаза и частым развитием ДВС – синдрома).

При выраженной миелосупрессии с развитием тяжелых бактериальных и грибковых инфекций необходимы колонийстимулирующие факторы клеточного роста - лейкомакс, нейпоген, граноцитп). Применение препаратов ускоряет выход из агранулоцитоза.

Трансплантация костного мозга является этапом лечения некоторых пациентов с ОЛ. Больному ОЛ, находящемуся в стадии ремиссии предварительно проводят очищение костного мозга от оставшихся лейкозных клеток общим облучением в дозе 1000 - 1200 рад и/или назначением цитостатиков в высоких дозах. Пациента защищает от тяжелого подавления нормального кроветворения пересадка нормальных костномозговых клеток, полученных от совместимого по HLA антигенам донора. Донорские кроветворные клетки в течение 3-4-х недель восстанавливают нормальное кроветворение реципиенту. Осложнения ТКМ: оставшиеся Т-лимфоциты реципиента могут атаковать донорский костный мозг и привести его к отторжению и, наоборот, иммунокомпетентные клетки донорского костного мозга могут подвергнуть агрессии ткани больного, вызывая вторичную болезнь – трансплантат против хозяина. В течение как минимум полгода после пересадки костного мозга у больного сохраняется тяжелый иммунодефицит. К сожалению лишь у меньшинства (около 10%) больных есть HLA - идентичные доноры.

**Профилактика и реабилитация.** Длительность лечения больных острым лейкозом в период ремиссии равна 5 годам при условии отсутствия рецидивов. Миелограмму исследуют перед каждым курсом реиндукции. В первые 3-4 месяца ремиссии анализ периферической крови делают 1 раз каждые 10 дней, а далее 1 раз в месяц. Больные все это время должны находиться под диспансерным наблюдением. Современные методы терапии позволяют значительно увеличить число полных ремиссий, повысить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество.

#### **Примеры диагнозов**

**Диагноз:** ОМЛ, острый период, высокая степень риска, крайне тяжелое течение. Осложнения: геморрагический синдром с множественными петехиальными кровоизлияниями на коже, слизистых оболочках, эрозии на стенке желудка и кровотечения. Постгеморрагическая анемия.

**Диагноз:** ОМЛ. Рецидив II. Вторичная резистентность к полихимиотерапии. Осложнения: выраженный геморрагический синдром. ОНМК. Респираторный дистресс - синдром взрослых 3 степени тяжести. Миелотоксический агранулоцитоз. Пневмония в нижней доле правого легкого на фоне иммунного дефицита. Инфекционно - токсический шок. Острая дыхательная недостаточность. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный.

**Диагноз:** ОЛЛ. Рецидив 3. Вторичная резистентность к ПХТ. Осложнения: цито-статическая цитопения, миелотоксический агранулоцитоз. Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Сопутствующий диагноз: стероидный сахарный диабет в стадии субкомпенсации.

**Главный признак** ОЛ по формуле крови наличие различного количества бластов (от единичных до очень большого числа) и наличие зрелых клеток, отсутствие промежуточных форм, так называемое «лейкемический провал». Возможна анемия различной степени тяжести, тромбоцитопения иногда очень выраженная. Количество лейкоцитов может быть разным: нормальным, сниженным (лейкопения) или очень большим (гиперлейкоцитоз – более  $100 \times 10^9$ ).

**Анализ крови:** эритроциты  $2,4 \times 10^{12}$  гемоглобин 80 г/л цв.показатель 1,0 тромбоциты ед. в препарате лейкоциты  $64,2 \times 10^9$  формула: п/я 2 % с/я 8 % лимфоциты 10 % бластные клетки 80 % СОЭ 76 мм. Ответ к анализу. Нормохромная анемия средней степени тяжести, умеренный лейкоцитоз, выраженные тромбоцитопения и бластемия с отсутствием промежуточных форм, резко ускоренная СОЭ. Диагноз: острый лейкоз.

## **6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности**

### **Тестовый контроль**

#### **1. Какие факторы лежат в основе патогенеза острого лейкоза?**

- А. Лучевые
- Б. Химические
- В. Хромосомные
- Г. Образования патологического клона
- Д. Все перечисленное

#### **2. У больной слабость, субфебрилитет 2 месяца. При физикальном исследовании патологических изменений не найдено. Гемоглобин 94 г/л лейкоциты $41,0 \times 10^9$ СОЭ 45 мм. Что наиболее целесообразно сделать?**

- А. Рентгеноскопия грудной клетки
- Б. Подсчет лейкоцитарной формулы
- В. Исследование уровня железа сыворотки
- Г. Стерильная пункция
- Д. Стационарное обследование и лечение

#### **3. Стерильная пункция целесообразна лишь:**

- А. У больной, отмечающей в течение нескольких лет геморрагии, «синяки» на коже при нормальном содержании лейкоцитов и гемоглобина
- Б. У больного с гепато - лиенальным синдромом, портальной гипертензией, геморрагиями на коже, носовыми кровотечениями, анемией, лейкопенией
- В. У больной с рецидивирующей ТЭЛА, получающей лечение гепарином, при нормальных показателях гемоглобина и лейкоцитов
- Г. У больную с геморрагическим синдромом, возникшим около месяца назад (носовые,

десневые кровотечения, кожные геморрагии), с анемией и нейтропенией

#### **4. Для какого варианта ОЛ характерно ранее возникновение ДВС-синдрома?**

- А. Острый миелобластный лейкоз
- Б. Острый лимфобластный лейкоз
- В. Острый промиелоцитарный лейкоз
- Г. Острый монобластный лейкоз
- Д. Острый эритромиелоз

#### **5. Исчезновение клинических признаков болезни у больного ОЛ, нормализация состава периферической крови с сохранением в миелограмме 1,5% бластных клеток через 10 месяцев от начала лечения свидетельствуют о?**

- А. Выздоровлении
- Б. Частичной ремиссии
- В. Полной клинико - гематологической ремиссии
- Г. Переходе в хроническую форму

#### **6. В патогенезе острого лейкоза имеют значение все механизмы, кроме:**

- А. Мутация клетки - предшественницы
- Б. Пролиферация незрелых клеток
- В. Пролиферация зрелых клеток
- Г. Угнетение нормального кроветворения
- Д. Выход опухоли за пределы системы кроветворения

**7. У больной температура фебрильных цифр, резко выраженные боли в горле. Месяц лечится амбулаторно с диагнозом некротическая ангина, эффекта нет. В крови гемоглобин 110 г/л, лейкоциты  $27,2 \times 10^9$  СОЭ 55мм. Для уточнения диагноза необходимо:**

- А. Развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы
- Б. Пунктат костного мозга
- В. Подсчет тромбоцитов

**8. Какое суждение в отношении диагностики острого лейкоза правильно?**

- А. Диагноз можно поставить при наличии жалоб: утомляемость, потеря веса
- Б. Диагноз можно поставить при наличии определенных клинических синдромов: геморрагического, анемического, язвенно-некротического
- В. Диагноз можно поставить при обнаружении бластной трансформации костного мозга (например, бластов 40% и более)
- Г. Диагноз можно поставить при нахождении в биоптате лимфоузла клеток Березовского

**9. Для острого миелобластного лейкоза характерно:**

- А. Более 5% лимфобластов в стернальном пунктате
- Б. Наличие гингивитов и некротической ангины
- В. Гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, значительное увеличение печени и селезенки

**10. Критерий полной клинико-гематологической ремиссии при остром лейкозе:**

- А. Исчезновение симптоматики + количество бластов в стернальном пунктате менее 5%
- Б. Количество бластов в стернальном пунктате менее 2%

**11. У мужчины боли в горле, кровоточивость десен. Бледен, пальпируются небольшие периферические л/узлы. В зеве язвенно - некротические налеты, десны разрыхлены. Температура 37,3. Гемоглобин 70 г/л, лейкоциты  $10,0 \times 10^9$  бласты 76% СОЭ 27. Диагноз?**

- А. Некротическая ангина
- Б. Хронический лимфолейкоз
- В. Острый лейкоз
- Г. Апластическая анемия
- Д. Инфекционный мононуклеоз

**12. У больной повышение температуры, похудание, сердцебиение. При осмотре увеличения лимфоузлов, печень и селезенки не выявлено. Гемоглобин 82 г/л лейкоциты  $9,9 \times 10^9$  в формуле ед. Бласты, тромбоциты  $18,0 \times 10^9$  СОЭ 44мм. Диагноз?**

- А. Лимфогрануломатоз
- Б. Анемия неясной этиологии
- В. Идиопатическая тромбоцитопения
- Г. Острый лейкоз
- Д. Хронический миелолейкоз

**13. Для острого лейкоза характерно все, кроме:**

- А. Хромосомной мутации клетки-предшественницы
- Б. Пролиферации бластных клеток
- В. Пролиферации созревающих клеток
- Г. Выхода опухоли за пределы системы кроветворения
- Д. Угнетения нормального кроветворения

**14. Какие осложнения характерны для острого лейкоза?**

- А. Инфекции
- Б. Нейролейкемия
- В. Кровотечения
- Г. Цитостатическая цитопения
- Д. Верно все

**15. В какой стадии острого лейкоза применяются цитостатики?**

- А. Рецидив
- Б. Ремиссия
- В. Развернутая стадия
- Г. Терминальная стадия
- Д. Правильно все

**16. При наличии какого признака диагноз острого лейкоза становится очевидным?**

- А. Анемия
- Б. Язвенно - некротические поражения
- В. Увеличение лимфоузлов
- Г. Бластемия в периферической крови
- Д. Геморрагии

**17. У девушки 2 недели легкие кровоподтеки, боли в пояснице. Бледность, распространенные подкожные кровоизлияния. Гемоглобин 70 г/л лейкоциты  $2,0 \times 10^9$  тромбоциты  $15,0 \times 10^9$ . Выберите наиболее вероятный диагноз:**

- А. Острый лейкоз или апластическая анемия
- Б. Наследственный сфероцитоз
- В. Железодефицитная анемия
- Г. Гемолитическая анемия

**18. У больного анемия, тромбоцитопения, бластемия в крови. Следует думать:**

- А. Об эритремии
- Б. Об апластической анемии
- В. Об остром лейкозе
- Г. О В<sub>12</sub>-дефицитной анемии

**19. В каких органах могут появляться лейкозные инфильтраты при остром лейкозе? 1) лимфоузлы 2) печень 3) мозговые оболочки 4) кишечник 5) кожа.**

**Выберите:**

- А. 1,2
- Б. 1,2,3
- В. 1,2, 3,4
- Г. 1,4, 5
- Д. 1,2, 3,4, 5

**20. Вероятный диагноз для больной с панцитопенией и циркулирующими бластами:**

- А. Острый лейкоз
- Б. Хронический лимфолейкоз
- В. Апластическая анемия

- Г. СКВ
- Д. Хронический миелолейкоз

**21. Признаки, отличающие ОМЛ от ХМЛ:**

- А. Наличие увеличенной селезенки
- Б. Наличие большого количества бластов лейкограмме
- В. Наличие анемического синдрома
- Г. Увеличение лимфоузлов
- Д. Наличие геморрагического синдрома

**22. Какие положения, касающиеся лечения острого лейкоза, неправильные?**

- А. Препараты подбирают с учетом типа бластных клеток
- Б. Проводят циклически
- В. Прекращают при нормализации анализа крови
- Г. Применяют цитостатики, глюкокортикоиды, противоопухолевые антибиотики

### **Ситуационные задачи по теме.**

**Задача № 1.** Мужчина, 25 лет, госпитализирован по поводу кровотечения из десен, лихорадки, общей слабости, одышки при ходьбе. Заболел неделю назад. Температура 39°C. Бледность, увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Множественные петехии и подкожные кровоизлияния. Пульс 100 в минуту. АД 110/60 мм рт. ст. На верхушке сердца дующий систолический шум. Печень и селезенка не прощупываются. Анализ крови: Нв 56 г/л, лейкоциты  $2,3 \times 10^9$ /л эозинофилы 1% базофилы 1% сегментоядерные нейтрофилы 30% лимфоциты 62% моноциты 6% ретикулоциты 0,1% тромбоциты  $33,4 \times 10^9$ /л.

1. Выделите ведущие синдромы
2. Перечислите, когда они могут быть
3. Как подтвердить диагноз?
4. Принцип лечения

**Задача № 2.** Поступил больной, 18 лет, с жалобами на слабость, носовые кровотечения, боли при глотании. Болен неделю. Объективно: бледен, на коже разнообразные кровоизлияния, на мягком небе некроз в диаметре 1 см. Пальпируется край плотной селезенки.

1. Выделите клинические синдромы.
2. Назовите заболевания, при которых они могут встречаться.
3. План обследования для уточнения диагноза.
4. Принцип лечения

**Задача № 3.** В стационаре находится больной, 20 лет, которого беспокоит головная боль, слабость, кровоточивость десен, боли в костях, носовые кровотечения. Болен недавно, не лечился. При осмотре: очень бледен, изо рта гнилостный запах. Десны разрыхлены, кровоточат. Зев: гипертрофия миндалин, на слизистой щек и твердого неба кровоизлияния и некрозы. Температура тела 38,6 С. Пальпируются небольшие периферические

лимфоузлы. Анализ: гемоглобин 50 г/л; эритроциты  $1,67 \times 10^{12}$ ; тромбоциты единичные в препарате; лейкоциты  $122,2 \times 10^9$ ; СОЭ 75 мм. Формула: п/я 1 с/я 4 бласты 89.

1. Выделить ведущие синдромы.
2. Сформулировать диагноз
3. Назначить дообследование.
4. Назначить терапию.

**Задача № 4.** Больной, 17 лет, в течение года периодически лечится по поводу острого лимфобластного лейкоза по Берлинскому протоколу. В настоящее время госпитализирован с первым рецидивом. Проведено лечение по схеме RASOP (дважды). В анализах крови явления цитостатической цитопении. День назад появились острые боли в животе, повысилась температура до 39 С, вздулся живот, перестали отходить газы, живот напряжен. При осмотре: живот резко болезнен по всей поверхности, напряжен, есть симптомы раздражения брюшины. В анализе крови: гемоглобин 52 г/л; лейкоциты  $1,0 \times 10^9$ ; тромбоциты единичные в препарате СОЭ 80 мм. В формуле 20% бластов 75% лимфоцитов; 5% сегментоядерных нейтрофилов.

1. Какая патология возникла у больного, чем она обусловлена?
2. Какие исследования нужно провести для уточнения диагноза?
3. С чем провести диффдиагностику?
4. Как помочь больному?

**Задача № 5.** Больная, 25 лет, в течение двух недель субфебрилитет, недомогание. Участковый терапевт диагностировал ОРЗ и назначил антибактериальную терапию. Эффекта нет. При обследовании через 2 недели от начала обнаружена умеренная периферическая лимфоаденопатия. В анализе крови Нв 90 г/л лейкоциты  $3,3 \times 10^9$  СОЭ 70.

1. Выделите синдромы
2. Предположительный диагноз
3. Методы уточнения диагноза
4. Какие проявления СКВ схожи с острым лейкозом или апластической анемией?

**Задача № 6.** У больного, 19 лет, страдающего острым лимфобластным лейкозом в период ремиссии внезапно появились сильные головные боли, тошнота, рвота. Температура 37,6. Явных признаков инфекционного заболевания нет. Госпитализирован в гематологию.

1. Что могло возникнуть у больного?
2. Как уточнить характер осложнения.
3. Механизм этого осложнения
4. Как лечить после уточнения диагноза?

**Задача № 7.** Больная, 22 лет, страдает ОМЛ первая атака, получает полихимиотерапию по схеме «7 + 3», постоянно контролируются показатели крови. Проведены повторно два курса «7 + 3», после этого количество лейкоцитов начало снижаться и к этому моменту количество лейкоцитов 0,5. У больной появились боли в животе, повысилась температура, появился жидкий стул. Во рту возникли изъязвления на щеках и на миндалинах. Курс полихимиотерапии прерван.

1. Какое осложнение возникло у больной?
2. Тактика ведения больной.
3. Что может угрожать больной?
4. Лечение осложнения

**Задача № 8.** 20-летний больной, страдающий острым лимфобластным лейкозом, находится в ремиссии (полной) уже 36 месяцев, постоянно получает полихимиотерапию (схемы в стационаре и поддерживающие цитостатики амбулаторно). В последние дни стал отмечать слабость, по вечерам субфебрилитет. При контроле анализа крови у гематолога обнаружена ускоренная СОЭ и легкая тромбоцитопения.

1. Что могло возникнуть у больного?
2. Как уточнить характер этого?
3. Дальнейшая тактика.
4. Почему это могло возникнуть у больного?

**Задача № 9.** У больной, 46 лет, резкая слабость, «синяки» на теле, одышка, профузное маточное кровотечение. Гемоглобин 70 г/л, эритроциты  $2,0 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $19,4 \times 10^9/л$ , тромбоциты единичные в препарате, в формуле: бластные клетки 68%. Кожные покровы бледные с массой больших «синяков» и петехий. Лимфоузлы не пальпируются. ЧСС 96 в минуту. АД 140/80 мм рт. ст. Печень выступает на 4 см, плотноватая. Селезенка не определяется. В миелограмме 80% бластов, при типировании – миелобласты. Проводимое лечение: ревизия матки (кровотечение остановлено), свежезамороженная плазма, гемотрансфузии. До начала полихимиотерапии внезапно потеряла сознание. Правая щека парусит, правая нога распластана, стопа развернута кнаружи. Тонус в правых конечностях снижен. Переведена в реанимационное отделение, где наступила смерть спустя 6 часов.

1. Выделите ведущие синдромы.
2. Сформулируйте диагноз основного заболевания.
3. Назовите осложнение, вызвавшее смерть больной.
4. Вероятная причина осложнения?

#### **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой**

1. Дифференциальная диагностика острого лейкоза и апластической анемии.
2. Цитостатическая болезнь.
3. Современные принципы лечения острого лейкоза.
4. Клиническая и лабораторная диагностика нейрорлейкемии, лечение нейрорлейкемии.
5. Трансплантация костного мозга.
6. Миелотоксический агранулоцитоз.

**1. Тема 7. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ).**

**2. Значение темы.** Диагностика ХМЛ требует большого внимания. Для познания этого необходимо научить студентов разбираться в клинических и гематологических проявлениях этого лейкоза. За последние годы

пересмотрен подход к диагностике ХМЛ, выделены 2 стадии - моноклоновая и злокачественная (поликлоновая). С этих позиций пересмотрено лечение больных ХМЛ, внедрены новые высокотехнические методы – лечение интерферонами и гливеком с получением хороших результатов. Все это разбирается со студентами на примере гематологического отделения ККБ.

**Профес-сиональное значение темы:** подготовка специалиста, ориентирующегося в вопросах диагностики, лечения больных с ХМЛ.

**Личностное значение темы:** при изучении проблемы необходимо обратить внимание студентов на то, что лейкозы являются опу-холевыми заболеваниями системы крови, и поэтому студент не должен забывать о деонтологии у этих больных.

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений студент должен знать этиологию, клинические синдромы ХМЛ, методы обследования, провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися гепато - спленомегалией, иметь представление о современных методах терапии ХМЛ, знать механизм действия различных групп лекарств..

Иметь представление о клиническом анализе крови при ХМЛ. Главный признак зависит от стадии болезни. Главный признак по формуле – наличие всех представителей гра-нулоцитарного (миелоидного) ряда (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные), кроме того характерна так назы-ваемая «базофильно – эозинофильная ассоциация». Красная кровь – анемия возникает в терминальной стадии болезни, количество тромбоцитов в терминальной падает до еди-ничных. Количество лейкоцитов может быть разным от умеренного лейкоцитоза до гиперлейкоцитоза (более  $100 \times 10^9$ ). В терминальной стадии возможен бластный криз – анализ напоминает таковой при остром лейкозе.

**Пример анализа крови:** эритроциты  $3,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 128 г/л, цв. пок. 1,0, тром-боциты  $349,7 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $74,0 \times 10^9/л$ , формула: бластные клетки 1%, промиело-циты 1%, миелоциты 13%, метамиелоциты 12%, палочкоядерные нейтрофилы 15%, сегментоядерные нейтрофилы 42%, базофилы 2%, эозинофилы 3%, лимфоциты 10%, моноциты 2%, СОЭ 7 мм/час. Заключение: нормальные показатели красного ростка, лейкоцитоз, нормальное количество тромбоцитов, формула представлена гранулоцитами всех степеней зрелости, в том числе и промежуточными клетками, есть эозинофильно – базофильная ассоциация, СОЭ не ускорена. Диагноз: хронический миелоидный лейкоз, хроническая стадия.

Иметь навыки определения длинника и поперечника селезенки. Пальпация проводится в положении лежа на спине и на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. Перкуссия селезенки осуществляется в положении больного стоя и лежа на правом боку тихо от ясного звука к тупому. В норме селезеночная тупость определяется между 9 и 11 ребрами, размер 4 – 6 см (поперечник). Длинник селезенки перкутируют по 10-му ребру, в норме он равен 6 – 8 см.



#### **4. План изучения темы:**

##### **4.1. Самостоятельная работа:**

- в палате у постели курируемого больного
- с историей болезни курируемого пациента
- демонстрация куратором практических навыков по осмотру больного
- беседа с больным - 60 минут

##### **4.2. Исходный контроль знаний: тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос - 20 минут**

**4.3. Самостоятельная работа по теме: разбор больного с ХМЛ. Доклад куратора по жалобам, анамнезу, осмотр больного. Выделение синдромов клинических и гематологических. Постановка диагноза с учетом морфологического варианта. Выработка представления о больном. Обсуждение тактики лечения больного, достижения в лечении. Обсуждение дальнейшей (амбулаторной) тактики ведения больного. Разбор анализов крови при ХМЛ. Заслушивание реферата «Дифференциальная диагностика гепато – спленомегалий», «Доброкачественный миелоз (миелофиброз)», «Гиперспленизм» - 60 минут**

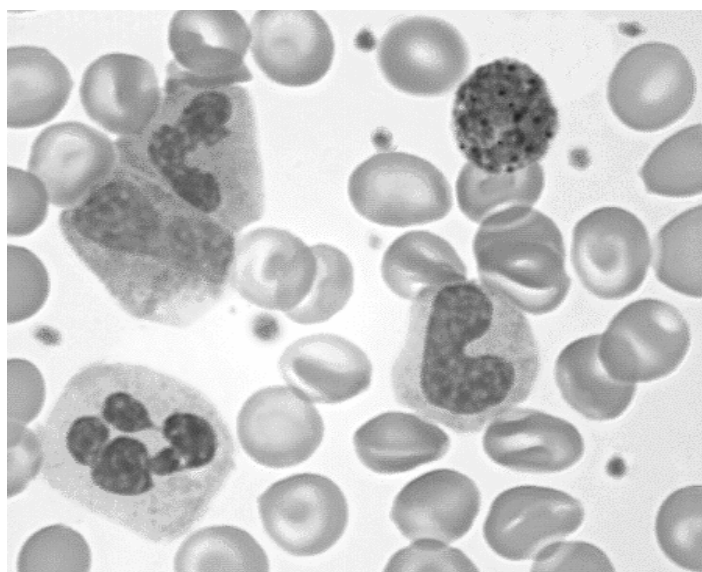
##### **4.4. Итоговый контроль знаний: решение ситуационных задач; подведение итогов - 30 минут**

#### **5. Основные понятия и положения темы (наглядные формы – таблицы, схемы, алгоритмы и др.).**

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ)** – опухоль из ранних клеток - предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза представляют преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы. Заболевание закономерно проходит 2 стадии: развернутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую).

**Цитогенетика.** Форма с филадельфийской (Ph) хромосомой ХМЛ - первая опухоль, при которой выявлена постоянная приобретенная хромосомная аномалия - Ph-хромосома. Филадельфийская хромосома выявляется в 95% случаев ХМЛ. Она присутствует почти во всех клетках-предшественницах гранулоцитарного ряда, в гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах. Болезнь, как правило, диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу с обширной пролиферацией опухолевых клеток в селезенке, часто в печени, т.е. в развернутой хронической стадии. Развернутая стадия ХМЛ характеризуется моноклональностью миелоидных клеток, элементы нормального кроветворения практически вытеснены: процент клеток с Ph-хромосомой в костном мозге составляет около 98 - 100. Значительно реже встречаются случаи ХМЛ с частичным, иногда значительным сохранением нормального кроветворения, а клетки с Ph-хромосомой составляют не более 20-50%. Такой процесс развивается сравнительно медленно, с медленным нарастанием лейкоцитоза. Эффекты интерферонотерапии заставили выделять в развернутой хронической стадии раннюю хроническую (первые 12 месяцев болезни) - и позднюю хроническую до терминальной. Картина крови в

развернутой стадии характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом до мие-лоцитов и промиелоцитов. Красная кровь в начале болезни существенно не меняется. Количество тромбоцитов чаще нормально. В 20-30% случаев отмечается тромбоцитоз, который может достигать высоких цифр ( $1500 - 2000 \times 10^9/\text{л}$  и более). Без лечения лейкоцитоз неуклонно растет, количество тромбоцитов либо стабильно, либо медленно увеличивается. Костный мозг в развернутой стадии очень богат клеточными элементами. В мазке костного мозга преобладают гранулоциты. Снижение содержания ЩФ в зрелых нейтрофилах (иногда до нуля) является специфическим признаком ХМЛ. В лейкоцитарной формуле, кроме омоложения состава гранулоцитов, может быть увеличен процент базофилов или эозинофилов.



Картина крови при хроническом миелолейкозе

Клинически начальную стадию болезни определить не удастся. Первым симптомом является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов при нормальном самочувствии больного. С нарастанием лейкоцитоза возникают потливость, слабость, повышенная утомляемость. Эти признаки обычно появляются уже при лейкоцитозе, превышающем  $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$ . Иногда первыми симптомами служат тяжесть и небольшая боль в левом подреберье в связи с увеличением селезенки. В развернутой стадии ХМЛ отмечается астенический синдром, обусловленный повышенным клеточным распадом. В развернутой стадии выраженной анемии обычно нет, нечасто в этой стадии процесса наблюдается и тромбоцитопения. Если цитостатическая терапия не проводится, то болезнь постепенно прогрессирует: нарастает лейкоцитоз, увеличиваются селезенка, печень. Постепенно процесс прогрессирует - медленно но неуклонно увеличивается селезенка, нарастает лейкоцитоз, снижаются показатели красной крови и тромбоцитов. Нередко в течение хронического миелолейкоза выявляется промежуточная или переходная стадия акселерации, клинически характеризующаяся снижением эффективности ранее используемых препаратов, ростом лейкоцитоза, увеличением в формуле миелоцитов и промиелоцитов. В этот период хромосомный анализ выявляет появление Ph-положительных анеуплоидных клеток, которые начинают образовывать субклон. Эта

переходная стадия начинает формироваться с самого начала болезни, но ее выраженность нарастает постепенно, именно поэтому радикальные методы лечения требуют раннего начала. На каком-то непредсказуемом этапе монотонно развивающаяся доброкачественная опухоль превращается в опухоль поликлоновую, злокачественную, т.е. процесс вступает в терминальную стадию. Клинически это проявляется внезапным изменением всей картины болезни: либо начинает быстро расти селезенка и в ней появляются инфаркты, либо без видимой причины повышается температура, либо появляются сильные боли в костях, либо развиваются плотные очаги саркомного роста в лимфатических узлах и т.д. Эти проявления болезни связаны с возникновением новых мутантных субклонов в рамках основного опухолевого клона, не способных к дифференцировке, но непрерывно пролиферирующих, вытесняющих исходный дифференцирующийся клон клеток. Изредка болезнь дебютирует с терминальной стадией. Гематологические изменения в терминальной стадии чаще проявляются бластным кризом (БК). Бластный криз характеризуется нарастанием содержания бластов в костном мозге и крови. В терминальной стадии иногда резко возрастает процент базофилов. Важнейшим элементом терминальной стадии является угнетение нормального кроветворения: именно гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия, которые непосредственно отягощают состояние больных. В ряде случаев начало стадии БК сопровождается быстрым увеличением селезенки. Нередко симптомом терминальной стадии становится увеличение печени с развитием в ней омоложенной миелоидной ткани. Одно из проявлений терминальной стадии - возникновение лейкемидов в коже. Лейкемиды кожи выглядят слегка приподнимающимися над поверхностью пятнами коричневатого или розового цвета плотной консистенции, на ощупь безболезненны. Появление саркомного лимфатического узла при ХМЛ всегда означает наступление терминальной стадии. Очаги саркомного роста в этой стадии хронического миелолейкоза могут возникать в любом органе, вызывая нарушения его функции, а также в костной ткани. Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие рефрактерности к цитостатикам. В 90% случаев в терминальной стадии ХМЛ обнаруживается анеуплоидия; преобладают гипер-диплоидные клоны. Терминальная стадия ХМЛ характеризуется повышенной мутабельностью лейкозных клеток, в частности, обусловленной мутацией гена P53, в норме, отправляющего мутировавшие клетки в апоптоз.

**Формы ХМЛ.** Следует выделить ХМЛ с Ph -хромосомой у лиц старше 60 лет. Нередко он развивается медленно, больные живут долго. Неблагоприятный прогноз имеет ХМЛ с Ph -хромосомой, протекающий с тенденцией к тромбоцитопении уже в развернутой стадии или с высоким содержанием миелоцитов или базофилов в периферической крови. Форма ХМЛ без Ph-хромосомы встречается у детей и взрослых больных. Она отличается неблагоприятным течением и малой средней продолжительностью жизни больных.

#### **Лечение хронического миелолейкоза.**

До начала 80-х годов миелосан был наиболее широко используемым препаратом в лечении ХМЛ. В 60 - 70 % случаев удавалось добиться нормализации

клеточного состава крови. Лечение позволяло уменьшить массу опухоли, улучшить качество жизни, однако её продолжительность обычно ограничивалась 3 - 4,5 годами. Миелосан вызывает ряд серьезных побочных эффектов. В последние годы миелосан уступает место гидр-оксимочевине (гидреа, литалир) как препарату, обладающему наименьшим числом побочных эффектов. Назначение гидреа предпочтительно у молодых больных, которые являются кандидатами на трансплантацию костного мозга. Препарат обеспечивает нормализацию клеточного состава крови в 70 - 80 % случаев в развернутой стадии. Эффективность лечения гидреа уступает эффективности интерферона-альфа и достоверно превышает эффект миелосанотерапии. Доза гидреа определяется с учетом лейкоцитоза и веса больного. При лейкоцитозе более  $100 \times 10^9/\text{л}$  препарат назначается в дозе 50 мг/кг массы тела ежедневно. В дальнейшем при снижении количества лейкоцитов в крови дозу гидреа уменьшают: при лейкоцитозе  $40 - 100 \times 10^9/\text{л}$  назначают 40 мг/кг ежедневно, при лейкоцитозе  $20 - 40 \times 10^9/\text{л}$  - 30 мг/кг ежедневно, при лейкоцитозе  $15 - 20 \times 10^9/\text{л}$  - 20 мг/кг ежедневно, при уровне лейкоцитов  $5 - 15 \times 10^9/\text{л}$  - 20 мг/кг ежедневно. Прием препарата должен быть регулярным, так как при его отмене уровень лейкоцитов вновь быстро увеличивается, целесообразно продолжать поддерживающее лечение гидреа в дозе 10 мг/кг ежедневно (т.е. 1-2 капсулы в день).

Аллогенная ТКМ является методом, позволяющим добиваться излечения. Пока еще остается высокой вероятность ранней летальности от осложнений ТКМ, которая составляет 20 - 40 %; у 15 % пациентов развивается рецидив. Возраст больных ХМЛ, подлежащих ТКМ, не превышает 45 - 50 лет. Поскольку у 70% пациентов нет гистосовместимого донора, то только у 12 - 20% может быть проведена аллогенная ТКМ.

Выбор метода лечения в ранней хронической стадии ХМЛ производится непосредственно после установления диагноза. В настоящее время имеется два метода лечения, которые способствуют значительному увеличению продолжительности жизни больных. Это аллогенная ТКМ и терапия препаратами интерферона-альфа.

При невозможности интерферонотерапии назначение цитостатической терапии целесообразно проводить с учетом категории риска: низкого, промежуточного, высокого. При низком показателе риска рекомендовано использование миелосана или гидроксимо-чевины. Интенсификация лечения показана при выявлении признаков прогрессирования заболевания. Курсы полихимиотерапии (1 - 2) назначаются в момент установления диагноза, и затем 3 - 4 раза в год. В перерывах между курсами используется моно-химиотерапия. Установлено, что полихимиотерапия оказывает более глубокое влияние на лейкоэмический гранулопоэз, чем монохимиотерапия. Механизм действия интерферона-альфа при хроническом миелолейкозе до конца не выяснен, хотя имеется ряд публикаций, посвященных его влиянию на отдельные звенья лейкозного процесса. Результаты терапии препаратами интерферона-альфа определяются стадией заболевания и распространенностью процесса, временем начала терапии, режимом введения и дозой. Чем раньше начато лечение интерфероном-альфа, тем больше шанс добиться восстановления Ph-не-

гитивного гемопоэза. Если лечение начато в развернутой стадии (в первые 12 месяцев после установления диагноза), то у 86% больных удается добиться полной гематологической ремиссии и у 84% отмечается цитогенетический ответ. Включение малых доз цитозара позволяет улучшить эти показатели. Побочные эффекты интерферона-альфа терапии можно разделить на ранние, к которым относится гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, мышечные боли, головная боль, анорексия, тошнота, боли в пояснице, в мышцах и суставах) и поздние, возникающие при длительном лечении (различные типы нейропатии, изменение сознания, нарушение функциональных проб печени, алопеция). Для уменьшения гиперметаболических побочных эффектов на ранних этапах лечения рекомендуется первоначально снизить количество лейкоцитов с помощью гидреа (1-3 г в день) до  $10 - 20 \times 10^9/\text{л}$ , а затем начинать терапию интерферона-альфа. Это позволяет избежать побочных эффектов, связанных с лейколизом. Рекомендации по лечению интерферона-альфа в ранней хронической стадии ХМЛ: лечение проводится амбулаторно. Желательно обучить больного и членов семьи правилам проведения инъекций. Гидреа назначают для снижения количества лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ ; возобновляют лечение при повышении количества лейкоцитов более  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Препараты интерферона-альфа применяют после нормализации количества лейкоцитов. Дозу увеличивают постепенно: вводят подкожно 3 МЕ в день в течение первой недели, затем 5 - 6 МЕ в день в течение второй недели, а затем дозу увеличивают до максимально переносимой (6 - 10 МЕ в день). Для улучшения переносимости рекомендуют парацетамол за 30 мин до инъекции интерферона-альфа; инъекции делают в вечерние часы. Антидепрессанты показаны для купирования нейropsychологических нарушений (бессонница, депрессия, усталость). Полный анализ крови 1 раз в неделю, а при стабилизации показателей - 2 раза в месяц. Необходимо сохранять количество лейкоцитов на уровне  $2 - 4 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

К спленэктомии в настоящее время прибегают только по определенным показаниям: выраженный бластоз в селезенке и выраженная спленомегалия с повторными инфарктами селезенки без признаков бластной трансформации в костном мозге, разрыв селезенки, проявления гиперспленизма.

Лечение в терминальной стадии ХМЛ представляет сложную проблему. Лимфоидный Бластный криз при ХМЛ лимфоидного типа развивается внезапно, без предшествующего периода акселерации, чаще, снижение уровня гемоглобина незначительное, спленомегалия отсутствует. У этих больных в 50 - 70% случаев удается достичь ремиссии на фоне терапии винкристином и преднизолоном. Наилучшие результаты получены при использовании схемы Хельцера (I фаза). Клинико-гематологическая картина у больных с нелимфоидным бластным кризом, когда бластные клетки имеют фенотип стволовой клетки, характеризуется длительной переходной стадией, выраженной спленомегалией, низким уровнем гемоглобина и практически полной резистентностью к терапии: большое количество пациентов погибает. Проведение химиотерапии винкристином и предни-золоном в данной группе неэффективно. Лучшие результаты получены при использо-вании схем «7+3»

(цитозар и рубомицин или идарубицин). В настоящее время продолжается поиск новых программ лечения ХМЛ.

### **Прогноз.**

Одним из важнейших факторов, индивидуального прогноза является ответ больного на лечение. Отсутствие выраженного подавление Ph -позитивных клеток в костном мозге к 12-у месяцу лечения (менее 65%) делает маловероятным возможность полного восстановления Ph-негативного гемопоэза и в ряде случаев можно ставить вопрос об интенсификации лечения (ТКМ). Терапия интерфероном значительно улучшила прогноз больных в различных группа риска.

### **Новые подходы к лечению.**

Ярким примером эффективности стратегического подхода к терапии являются разработка и применение в клинической практике препарата Гливек (иматиниб мезилат). Механизм действия Гливека основан на его соединении с активными центрами BCR-ABL тирозинкиназы (белка p210). Это нарушает процессы взаимодействия субстратов внутри клетки, что в свою очередь приводит к гибели клеток, содержащих белок p210, т.е. преимущественно Ph-позитивных клеток. Исследования показали, что при применении Гливека погибает большинство BCR-ABL клеток и лишь 10-20 % клеток нормального гемопоэза, поэтому возникновение цитопении на ранних этапах лечения отражает эффективность лечения. Результаты международных исследований доказали эффективность Гливек в хронической стадии ХМЛ у больных, резистентных к интерферону-альфа. Полные клинико-гематологические ремиссии через 2 и 4 недели от начала приема препарата отмечены у 91 % больных, получавших Гливек в дозе 400 мг. Снизился процент больных с развитием терминальной стадии ХМЛ. Гематологические ремиссии и цитогенетический ответ были получены у больных в фазе акселерации и бластного криза. В фазе акселерации у 44% больных получена гематологическая ремиссия. При миелоидном варианте бластного криза терапия Гливеком более эффективна. Выраженное увеличение частоты как гематологического, так и цитогенетического ответа, а также резкое замедление прогрессирования заболевания убедительно свидетельствуют о том, что в настоящее время Гливек является препаратом выбора для ХМЛ. В хронической стадии ХМЛ больные хорошо переносят лечение Гливеком, и оно обычно проводится в амбулаторных условиях. Препарат в дозах 400 - 600 мг назначается внутрь 1 раз в день после наиболее обильного приема пищи, рекомендуется запить стаканом воды. Лечение Гливеком можно начинать при любом количестве лейкоцитов. При лейкоцитозе более  $100 \times 10^9/\text{л}$  возможно сочетанное назначение гидреа и Гливека (1 - 3 недели) с постепенной отменой гидреа при снижении числа лейкоцитов. В течение 1-го месяца лечения анализы крови проводят еженедельно. Все побочные эффекты при терапии можно условно разделить на две группы: гематологические (нейтропения и тромбоцитопения) и негематологические. В терминальной стадии миелолейкоза лечение Гливеком рекомендовано продолжать и в случаях развития тромбоцитопении  $<10 \times 10^9/\text{л}$  при условии возможной заместительной терапии тромбоконцентратом. Лечение прерывают при появлении геморрагического синдрома или кровоточивости и возобновляют после их купирования. Результаты исследований позволяют рекомендовать Гливек как терапию первой

линии у больных с ХМЛ. Перспективными являются направления по оценке комбинированной терапии Гливека и интерферонов. Планируются дальнейшие исследования комбинации Гливека с малыми дозами цитозара и интерферона-альфа. У больных бластным кризом и Ph+ острым лейкозом обсуждается вопрос о целесообразности комбинации Гливека со стандартной химиотерапией.

**Профилактика и реабилитация.** Больным с ХМЛ рекомендуется избегать инсоляции и физиотерапевтические процедуры. Современная терапия дает возможность на протяжении всей развернутой стадии сохранить хорошее состояние больных и их трудоспособность. В этой стадии они не нуждаются в госпитализации, а часто и в освобождении от работы. Даже в терминальной стадии на протяжении месяцев некоторые больные сохраняют трудоспособность. Средняя продолжительность жизни больных ХМЛ составляет сейчас 2,5 года, а у отдельных больных достигает 10-12 лет.

#### **Примеры диагнозов.**

**Диагноз:** ХМЛ, хроническая стадия, обострение. Осложнения: вторичная подагра с поражением межфаланговых суставов стоп, обострение. Подозрение на инфаркт селезенки.

**Диагноз:** ХМЛ, фаза акселерации, обострение по типу бластного криза.

**Диагноз:** ХМЛ, терминальная стадия - бластный криз. Осложнения: цитостатическая цитопения. Геморрагический синдром с множеством петехий и «синяков» на коже. Лейкемиды в области груди, плечевого пояса.

**Анализ крови** при ХМЛ зависит от фазы болезни. Главный признак по формуле: наличие всех представителей гранулоцитарного (миелоидного) ряда, кроме того характерна так называемая «базофильно – эозинофильная ассоциация». Анемия возникает чаще в фазы акцелерации и терминальной. Количество тромбоцитов в хронической фазе может быть увеличено, а в терминальной падает до единичных. Количество лейкоцитов разное - от умеренного лейкоцитоза до гиперлейкоцитоза (более  $100 \times 10^9$ ). В терминальной фазе бластный криз напоминает острый лейкоз.

Анализ крови: эритроциты  $3,9 \times 10^{12}$  гемоглобин 128 г/л тромбоциты  $449,7 \times 10^9$  лейкоциты  $74,0 \times 10^9$  формула: бласты 1% промиелоциты 1% миелоциты 23% метамиелоциты 12% п/я нейтрофилы 15% с/я нейтрофилы 32% базофилы 2% эозинофилы 3% лимфоциты 10% моноциты 2% СОЭ 7 мм

**Ответ к анализу.** Нормальные показатели красного ростка, лейкоцитоз, нормальное количество тромбоцитов, формула представлена гранулоцитами всех степеней зрелости, в том числе и промежуточными клетками, есть эозинофильно – базофильная ассоциация, СОЭ не ускорена. **Диагноз:** ХМЛ, хроническая фаза.

## **6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности**

### **Тестовый контроль**

**1. Феномен опухолевой прогрессии лежит в основе:**

А. Бластного криза при хроническом миелолейкозе

Б. Аутоиммунной гемолитической анемии при хроническом лимфолейкозе

В. Остеолитических очагов при миеломной болезни

Г. Гиперурикемии при эритремии

**2. При ХМЛ отмечаются все признаки, кроме:**

- А. Снижение активности ЩФ нейтрофилов
- Б. Тени Боткина - Гумпрехта в крови
- В. Эозинофильно - базофильная ассоциация
- Г. Спленомегалия
- Д. Ph-хромосома

**3. Для ХМЛ в развернутую стадию все перечисленное верно, кроме:**

- А. Нейтрофильного лейкоцитоза
- Б. Сдвига в лейкограмме до миелоцитов и даже до миелобластов
- В. Базофильно-эозинофильная ассоциация
- Г. Спленомегалия
- Д. Увеличение лимфоузлов

**4. Больная 2 года получает гидреа, недавно появились геморрагические высыпания, значительно увеличилась печень и селезенка. Нв 110 г/л эритроциты  $3,5 \times 10^{12}$  тромбоциты  $55,0 \times 10^9$  лейкоциты  $45,0 \times 10^9$  бласты 8 промиелоциты 2 миелоциты 14 метамиелоциты 10 палочкоядерные 10 сегментоядерные 50 лимфоциты 5 моноциты 1. Диагноз?**

- А. Острый лейкоз
- Б. Хронический лимфолейкоз в развернутой стадии
- В. Хронический лимфолейкоз в терминальной стадии
- Г. Хронический миелолейкоз в стадии акселерации
- Д. Хронический миелолейкоз в терминальной стадии

**5. При сублейкемическом миелозе в отличие от ХМЛ имеется:**

- А. Филадельфийская хромосома в опухолевых клетках
- Б. Раннее развитие миелофиброза и доброкачественное многолетнее течение заболевания
- В. Тромбоцитоз в периферической крови
- Г. Гиперлейкоцитоз

**6. ХМЛ:**

- А. Возникает у больных с ОМЛ
- Б. Относится к миелопролиферативным заболеваниям
- В. Характеризуется панцитопенией

**7. При ХМЛ встречается все, кроме:**

- А. Спленомегалия
- Б. Гепатомегалия
- В. Гиперурикемия
- Г. Отсутствие созревающих форм (миелоцитов) в периферической крови
- Д. Гидреа является средством выбора

**8. У больного увеличены печень и селезенка. Нв 120 г/л эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$**

**тромбоциты  $155,0 \times 10^9$  лейкоциты  $175,2 \times 10^9$  бласты 1 промиелоциты 3 миелоциты 15 метамиелоциты 22 п/я 20 с/я 34 лимфоциты 1 моноциты 1. Выявлена Ph-хромосома. Какую терапию назначить больному?**

- А. Интерферон-альфа и гидреа
- Б. Преднизолон
- В. Антибиотики
- Г. Удалить селезенку
- Д. Наблюдение

**9. Сплено - гепатомегалия характерна для следующих заболеваний, кроме:**

- А. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Б. Гемолитические анемии
- В. ХМЛ
- Г. Цирроз печени
- Д. Миеломная болезнь

**10. Лечение сублейкемического миелоза:**

- А. Начинается сразу после установления диагноза
- Б. Небольшие дозы гидреа в комплексе с преднизолоном
- В. Обязательно проведение лучевой терапии
- Г. Спленэктомия не показана

**11. Филадельфийская хромосома:**

- А. Обязательный признак ХМЛ
- Б. Определяется в клетках гранулоцитарного ряда
- В. Определяется в клетках предшественниках мегакариоцитарного роста
- Г. Определяется в эритроидных клетках
- Д. Правильно все

**12. Больная в течение нескольких лет получает гидреа, появились геморрагии на коже. Бледна, гепатоспленомегалия. Нв 92 г/л тромбоциты  $45,0 \times 10^9$  лейкоциты  $203,6 \times 10^9$  бласты 4 промиелоциты 2 миелоциты 14 метамиелоциты 12 палочкоядерные 24 сегментоядерные 27 лимфоциты 5 эозинофилы 2 базофилы 5. Ваш диагноз?**

- А. ОЛ
- Б. ХЛЛ в развернутой стадии
- В. Хронический лимфолейкоз в терминальной стадии
- Г. ХМЛ в стадия акселерации
- Д. ХМЛ в терминальной стадии

**13. У больного с ХМЛ, получающего гидреа, быстро нарастает интоксикация, боли в костях и животе, потливость, в крови 45% бластов. Какие положения правильные?**

- А. У больного имеется бластный криз
- Б. Причиной ухудшения состояния является передозировка гидреа



В. Необходимо увеличить дозу цитостатика  
**14. Какие из перечисленных специальных методов исследований имеют наибольшее значение для диагностики миелофиброза?**

- А. Биопсия лимфатического узла
- Б. Пункционная биопсия селезенки
- В. Стернальная пункция
- Г. Трепанобиопсия

**15. Какое из утверждений относительно гидреа неправильно?**

- А. Угнетает пролиферацию клеток-предшественниц миелопоэза
- Б. Назначают только при лейкоцитозе свыше  $100,0 \times 10^9$
- В. Через 2-3 недели после назначения количество лейкоцитов может увеличиваться по сравнению с исходным
- Г. Может вызвать развитие легочного фиброза

**16. ХМЛ: 1) возникает у больных с острым миелобластным лейкозом 2) относится к миелопролиферативным заболеваниям 3) характеризуется панцитопенией 4) характеризуется тромбоцитозом 5) характерно увеличение печени и селезенки. Выберите:**

- А. 1, 4, 5
- Б. 2, 3, 4
- В. 3, 4, 5
- Г. 1, 2, 5
- Д. 2, 4, 5

**17. Каковы наиболее характерные клинические симптомы ХМЛ?**

- А. Лихорадка, поддающаяся лечению антибиотиками
- Б. Кровоточивость и кожный зуд
- В. Увеличение лимфатических узлов шеи и лейкоцитоз
- Г. Увеличение печени и анемия
- Д. Спленомегалия и лейкоцитоз

**18. Какие изменения в периферической крови характерны для ХМЛ?**

- А. Базофильно - эозинофильная ассоциация
- Б. Гиперлейкоцитоз
- В. Наличие промежуточных форм гранулоцитов

**7. Самоконтроль по ситуационным задачам.**

**Задача №1.** Больная 43 лет, поступила с жалобами на общую слабость, утомляемость, тяжесть и боли в левом подреберье. Больна около года. Объективно: бледность кожных покровов и слизистых. Живот увеличен в объеме. Печень на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка ниже уровня пупка, плотная, безболезненная.

1. Выделите синдромы
2. Перечислите заболевания, при которых могут быть эти синдромы

Г. Все верно

**19. При сублейкемическом миелозе в отличие от ХМЛ имеется:**

- А. Филадельфийская хромосома в опухолевых клетках
- Б. Раннее развитие миелофиброза и доброкачественное многолетнее течение заболевания
- В. Тромбоцитоз в периферической крови
- Г. Гиперлейкоцитоз

**20. В каком из этих случаев при наличии спленомегалии можно заподозрить ХМЛ?**

- А. У 32-летнего больного с гиперлейкоцитозом ( $150,0 \times 10^9$ ) и сдвигом формулы до про-миелоцитов
- Б. У 30-летнего больного с лихорадкой, анемией, ретикулоцитозом, повышением непрямого билирубина
- В. У 70-летнего больного с лейкоцитозом ( $55,0 \times 10^9$ ), абсолютным лимфоцитозом, наличием теней Гумпрехта
- Г. У 42-летнего больного, злоупотребляющего алкоголем, с увеличением печени, признаками портальной гипертензии, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией

**21. У больной увеличены печень и селезенка. Нв 120 г/л эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$  тромбоциты  $254,8 \times 10^9$  лейкоциты  $177,2 \times 10^9$  бласты 1 промиелоциты 1 миелоциты 11 метамиелоциты 12 палочкоядерные 16 сегментоядерные 47 лимфоциты 5 моноциты 1 эозинофилы 3% базофилы 3. Выявлена Ph-хромосома. Диагноз?**

- А. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- Б. Миелофиброз
- В. ХМЛ
- Г. ХЛЛ

**22. Резкий нейтрофилез со сдвигом влево до миелоцитов чаще наблюдается:**

- А. При острой кровопотере
- Б. При ХМЛ
- В. При остром воспалении
- Г. При ХЛЛ
- Д. При лимфогранулематозе

3. Как уточнить диагноз?

4. Какие изменения можно ожидать в анализе крови при одном из них?

**Задача №2.** В клинику поступил больной, 30 лет, с жалобами на боли в костях, тяжесть в левом подреберье, увеличение живота. Считает себя больным около полугода, когда отметил, что живот увеличивается в объеме (стал тесен ремень на брюках), затем появились ноющие боли в костях. Объективно: пониженного питания, живот на глаз увеличен в объеме. Лимфоузлы не пальпируются. В легких и сердце - без патологии. При пальпации отмечается чувствительность в левой половине живота. Определяется увеличенная печень (+ 8 см) и огромная селезенка, занимающая всю левую половину живота и уходящая нижним полюсом в малый таз. В анализе крови : гемоглобин 110 г/л эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$  тромбоциты  $365,2 \times 10^9$  лейкоциты  $234,6 \times 10^9$ . Формула: бласты 2% промиелоциты 2% миелоциты 26% метамиелоциты 20% п/я нейтрофилы 16% с/я нейтрофилы 26% базофилы 5% эозинофилы 3%.

1. Выделите ведущие синдромы.

2. Сформулируйте диагноз.

3. Назначьте лечение.

4. Какое осложнение наиболее вероятно у данного больного?

**Задача №3.** Больной, 34 лет, в течение трех лет страдает хроническим миелоидным лейкозом, ежегодно 3 - 4 раза в год лечится в гематологическом отделении. Последний год терапия практически не приносила эффекта. Выписан из стационара с огромной селезенкой. Два дня назад появилась резкая боль в левой половине живота, усилилась слабость. Доставлен в стационар машиной «скорой помощи». При осмотре: кожные покровы резко бледны, покрыты холодным потом. На лице страдальческое выражение. АД 70/50 мм рт.ст. Тоны сердца глухие, тахикардия. ЧСС 122 м уд/мин. Пульс малый, частый. Живот увеличен в объеме, слева напряжен, перкуторно определяется небольшое количество жидкости. Есть симптомы раздражения брюшина.

1. Сформулируйте полный диагноз

2. О какой катастрофе в животе нужно думать и с чем дифференцировать?

3. Какие исследования необходимо провести для уточнения характера катастрофы?

4. Как вывести больного из этого состояния, что предпринять?

**Задача №4.** Больной, 45 лет, в течение 4-х лет наблюдался и лечился в гематологическом отделении по поводу хронического миелоидного лейкоза. Последний год в стационаре лечился несколько раз, практически без эффекта (сохранялась большая селезенка, в показателях красной крови - анемия и появилась тромбоцитопения). Во время последней госпитализации в анализе крови: гемоглобин 65 г/л эритроциты  $2,1 \times 10^{12}$  тромбоциты  $44,2 \times 10^9$  лейкоциты  $44,4 \times 10^9$ /л СОЭ 65 мм. В формуле бластные клетки 40% миелоциты 6% метамиелоциты 14% п/я 20% с/я 15% лимфоциты 5%.

1. Сформулируйте диагноз больного на настоящий момент.

2. Назначьте терапию.

3. Перечислите фазы ХМЛ

4. Перечислите новые препараты для лечения ХМЛ

**Задача №5.** Больной страдает ХМЛ. Наблюдается и лечится в гематологическом отделении гидреа, интерфероном-альфа. В течение последнего года было несколько инфарктов селезенки. Селезенка остается огромной (занимает всю левую половину живота), мешает больному ходить. В крови развилась панцитопения.

1. Предложите тактику дальнейшего ведения больного
2. Обоснуйте тактику ведения больного
3. Механизм развития панцитопении?
4. Какие изменения в периферической крови позволяют диагностировать ХМЛ?

**7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой:**

1. Дифференциальная диагностика гепато – спленомегалий.
2. Осложнения при ХМЛ.
3. Гиперспленизм.
4. Лейкемоидные реакции.
5. Сублейкемический миелоз (миелофиброз).
6. Новые подходы к лечению ХМЛ (интерфероны, гливек).

**1. Тема 8. Достоверные диагностические критерии и рациональная терапия хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ).**

**2. Значение темы.** Диагностика ХЛЛ нетрудна. Для познания этого необходимо научить студентов разбираться в клинических и гематологических проявлениях этого лейкоза. В современной гематологической практике для уточнения диагноза и выбора метода лечения ХЛЛ используются такие методы как иммунофенотипирование, цитогенетика и молекулярная биология. На выбор терапевтической программы первой линии оказывает влияние комплекс прогностических факторов (возраст, интоксикация, поражение других ростков кроветворения). До последнего времени сохраняется традиционный подход к терапии ХЛЛ - не навреди. В последнее время в лечении ХЛЛ наиболее широко используются 3 программы полихимиотерапии, основанные на комбинировании цито-статиков и гормонов (флударабина, митоксантрона, циклофосфана, дексаметазона). Все это разбирается со студентами на примере гематологического отделения ККБ. **Про-фессиональное значение темы:** подготовка специалиста, ориентирующегося в вопросах диагностики, лечения больных с ХЛЛ. **Личностное значение темы:** при изучении проблемы необходимо обратить внимание студентов на то, что лейкозы являются опухолевыми заболеваниями системы крови, и поэтому студент не должен забывать о деонтологии у этих больных.

**3. Цели занятия:** на основе теоретических знаний и практических умений студент должен знать этиологию, клинические синдромы, формы ХЛЛ, методы обследования; провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися лимфоадено-патией, иметь представление о современных методах терапии ХЛЛ, знать механизм действия различных групп лекарств..

Иметь представление о клиническом анализе крови при ХЛЛ. Формула крови состоит, в основном, из зрелых лимфоцитов, но могут быть единичные

пролимфоциты и лим-фобласты; характерны для этого лейкоза так называемые тени Боткина – Гумпрехта или клетки лейколиза (тени разрушенных лимфоцитов). В начале заболевания анемии нет, затем может развиться глубокая анемия, тем более, если присоединяется аутоиммунный гемолиз (характерное для этого лейкоза осложнение). Тромбоциты в норме или снижены. СОЭ ускорена. Количество лейкоцитов может быть разным: умеренный лейкоцитоз или очень большой (гиперлейкоцитоз – более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). Пример анализа крови: эритроциты  $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 78 г/л, цв. п. 0,9, тромбоциты  $46,2 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $68,2 \times 10^9/\text{л}$ , формула: лимфобласты 2 %, пролимфоциты 2 %, палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 12 %, лимфоциты 80 %, моноциты 2 %, тени Боткина – Гумпрехта 10 на 100 лейкоцитов, СОЭ 38 мм/час. Заключение: выраженная нормо-хромная анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, в формуле основная масса клеток – зрелые лимфоциты, но есть молодые и промежуточные клетки (лимфобласты и пролимфоциты), патогномоничный признак – тени Боткина – Гумпрехта. Диагноз: ХЛЛ.

**Иметь навыки пальпации периферических лимфоузлов. При пальпации лимфоузлов необходимо отмечать их величину (в сантиметрах или сравнивая с известными пред-метами), консистенцию, чувствительность и взаимосвязь между собой и с окружающими тканями. Пальпацию лимфоузлов проводят по ходу m. sternocleidomastoideus, затылочных мышц, в подчелюстных подмышечных, кубитальных и паховых областях.**

Иметь навыки определения длинника и поперечника селезенки. Пальпация проводится в положении лежа на спине и на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. Пер-куссия селезенки осуществляется в положении больного стоя и лежа на правом боку тихо от ясного звука к тупому. В норме селезеночная тупость определяется между 9 и 11 ребрами, размер 4 – 6 см (поперечник). Длинник селезенки перкутируют по 10-му ребру, в норме он равен 6 – 8 см.

#### **4. План изучения темы:**

##### 4.1. Самостоятельная работа:

- в палате у постели курируемого больного
- с историей болезни курируемого пациента
- демонстрация куратором практических навыков по осмотру больного
- беседа с больным - 60 минут.

4.2. Исходный контроль знаний: тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос - 20 минут.

4.3. Самостоятельная работа по теме: разбор больного с ХЛЛ. Доклад куратора по жалобам, анамнезу, осмотр больного. Выделение синдромов клинических и гема-тологических. Выработка представления о больном. Постановка диагноза с учетом стадии и формы болезни. Обсуждение тактики лечения больного, достижения в лечении. Обсуждение дальнейшей (амбулаторной) тактики ведения больного. Разбор анализов крови при ХЛЛ. Заслушивание рефератов «Дифференциальная диагностика лимфаденопатий», «Осложнения при ХЛЛ», «Новое в лечении ХЛЛ - 60 минут.

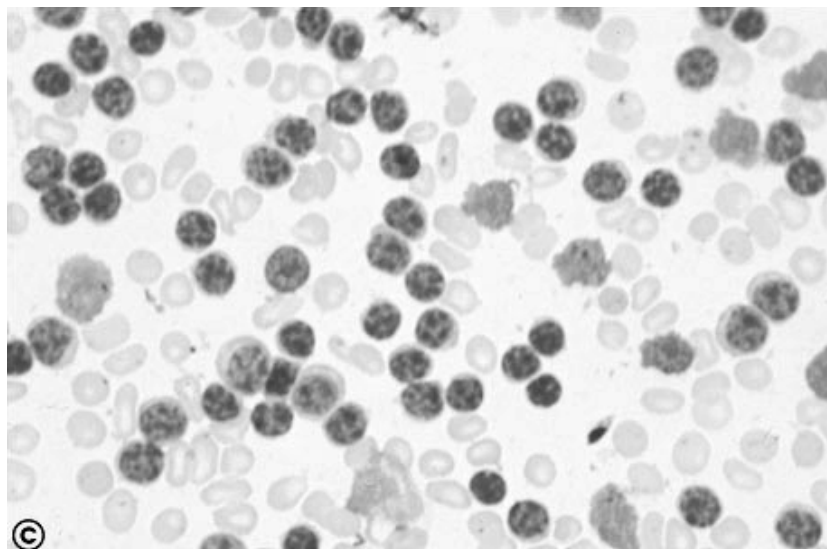
4.4. Итоговый контроль знаний: решение ситуационных задач; подведение итогов - 30 минут.

## **5. Основные понятия и положения темы (наглядные формы – таблицы, схемы, алгоритмы и др.).**

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)** - доброкачественная опухоль, ее субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфоузлов, селезенки и печени.

**Патогенез.** Внешние признаки ХЛЛ - лимфатический лейкоцитоз, увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени обусловлены разрастанием зрелых лимфоцитов, принадлежащих к малой субпопуляции В-лимфоцитов. Спецификой патогенеза описываемой опухоли является выраженная инфекциозность больных, наличие гемолитических анемий, тромбоцитопений, реже глубоких гранулоцитопений. ХЛЛ - неоднородное заболевание, имеющее множество форм с различной клинической картиной, длительностью болезни и ответом на терапию. С появлением иммунофенотипирования удалось показать, что В-клетки ХЛЛ в большинстве случаев соответствуют клеткам до встречи с антигеном CD5+. В норме CD5 антиген определяется в 90% В-лимфоцитов плода и новорожденных. У взрослых этот антиген определяется во всех Т-лимфоцитах и только в 5-15% В-лимфоцитов. Эта субпопуляция В-лимфоцитов продуцирует натуральные полиспецифические антитела (обычно IgM) и отвечает за аутоиммунитет. Количество CD5+ В-клеток увеличивается при многих аутоагрессивных процессах: СКВ, РА, синдроме Сьегрена и т.д. Возможно, что и при В-ХЛЛ в развитии аутоиммунных осложнений важная роль принадлежит опухолевым CD5+ клеткам.

**Клиническая картина.** Многие годы может отмечаться лимфоцитоз 40 - 50%, хотя общее количество лейкоцитов колеблется около верхнего предела нормы. Лимфоузлы могут быть почти нормальных размеров, но они увеличиваются при различных инфекциях (например при ангине), а после ликвидации воспалительного процесса сокращаются до исходной величины. Лимфоузлы постепенно увеличиваются обычно в первую очередь на шее, в подмышечных впадинах, затем процесс распространяется на средостение, брюшную полость, паховую область. Возникают общие для всех лейкозов неспецифические явления: повышенная утомляемость, слабость, потливость. На ранних этапах болезни в большинстве случаев анемия и тромбоцитопения не развиваются. Лимфоцитоз в крови постепенно нарастает до 80 - 90% в формуле крови. Пунктат костного мозга показывает увеличение процента лимфоцитов в миелограмме (обычно более 30%). Характерный признак ХЛЛ - обнаружение в мазке полуразрушенных ядер лимфоцитов (тени Гумпрехта). Эти клетки лейколиза представляют собой артефакт. В начале болезни пролимфоцитов и лимфобластов в формуле обычно нет. Однако выделяют пролимфоцитарную форму ХЛЛ. По мере развития болезни в крови начинают встречаться единичные пролимфоциты и лимфобласты. Их большое количество появляется лишь в терминальной стадии болезни.



Картина крови при ХЛЛ

**Диагностика** ХЛЛ нетрудна. Критерии: стабильный (месяцами) абсолютный лимфоцитоз в крови, более 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга при лимфатической гиперплазии в трепанате костного мозга. Увеличение лимфатических узлов и селезенки - необязательный признак ХЛЛ. При вовлечении в процесс в этих органах наблюдается диффузная пролиферация лимфоцитов. ХЛЛ приходится дифференцировать с другими зрелоклеточными лимфоцитарными опухолями, сопровождающимися лимфоцитозом (лимфоцитомой, лимфомой).

**Иммунофенотип.** У 95 - 98% больных хроническим лимфолейкозом имеет место В-клеточный фенотип опухолевых клеток: CD19+, CD5+, CD79a+, CD23+, CD43+. На фоне стабильного течения болезни имеет место низкий процент клеток, экспрессирующих некоторые активационные маркеры, в частности, CD38. Повышение уровня его экспрессии указывает на начальные проявления опухолевой прогрессии или наличие сопутствующей инфекции. Экспрессия CD38 более чем на 20% клеток статистически достоверно связана со снижением выживаемости и является важным прогностическим фактором вместе с быстрым ростом лимфатических узлов, гепатомегалией, низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем бета-2-микроглобулина. **Цитогенетика и молекулярная биология.** Трисомия 12 и делеция 13q14.2 и 14q32 - наиболее общие хромосомные аномалии у больных хроническим лимфолейкозом. Предполагают, что эти хромосомные аномалии вторичны и появляются в процессе прогрессирования заболевания. В-клетки ХЛЛ усиленно экспрессируют bcl-2 и ряд других генов, регулирующих апоптоз.

**Стадии ХЛЛ.** В течение любой опухоли крови существуют две стадии: первая - моноклоновая (доброкачественная) и вторая - повышенной мутабельности, характеризующаяся появлением субклонов и всеми чертами злокачественной опухоли. При ХЛЛ совсем необязательна вторая стадия. ХЛЛ пытаются «стадировать» по степени распространенности процесса, по уровню лейкоцитоза, по угнетению нормальных ростков кроветворения. Стадии и формы заболевания одновременно являются прогностическими факторами. Приведенные классификации стадий удобны при апробации методов лечения, но не отражают

чувствительность опухоли к цитостатикам, не определяют их выбор. Ничего они не значат и во вспомогательной терапии, прежде всего противoinфекционной.

### Стадии хронического лимфолейкоза

Стадии хронического лимфолейкоза по Rai (1975 г.)		Стадии хронического лимфолейкоза по Binet (1981 г.)	
Стадия 0	Только лимфоцитоз в крови более $15,0 \times 10^9/\text{л}$ , в костном мозге более 40%; прогноз хороший, продолжительность жизни соответствует популяционной	Стадия А	Содержание гемоглобина более 100 г/л, тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение лимфоузлов в 1 - 2 областях; медиана выживаемости как в популяции
Стадия I	Лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов; прогноз промежуточный, медиана выживаемости 9 лет	Стадия В	Содержание гемоглобина и тромбоцитов выше тех же показателей, но лимфоузлы увеличены в 3 и более областях; медиана выживаемости 7 лет
Стадия II	Лимфоцитоз + спленомегалия и (или) увеличение печени, независимо от размеров лимфоузлов; прогноз – промежуточный, медиана выживаемости - 6 лет		
Стадия III	Лимфоцитоз и снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, независимо от увеличения лимфоузлов, селезенки, печени; прогноз - плохой, медиана выживаемости - менее 3 лет	Стадия С	Содержание гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов - менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при любом количестве зон с увеличенными узлами и независимо от увеличения селезенки и печени; медиана выживаемости 2 года
Стадия IV	Лимфоцитоз плюс тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ , независимо от анемии и размеров лимфоузлов, селезенки и печени; прогноз плохой, медиана выживаемости 1,5 года		

На титульном листе истории болезни пациентов с ХЛЛ стадии процесса обычно не фигурируют, а выбор терапии ориентируется на этапы болезни, выраженность интоксикации и склонность к инфекционным осложнениям, цитолитические процессы. Обычно ориентируются на стадии ХЛЛ: начальная, развернутая, терминальная. Начальная стадия: лейкоцитоз в пределах 40 – 50 х

$10^9/\text{л}$ , интоксикации нет, показатели красной крови, гранулоцитов, тромбоцитов нормальные, катаральные заболевания не учащены. В этой стадии противоопухолевая терапия не нужна. Развернутая стадия: лейкоцитоз выходит за  $40 - 50 \times 10^9/\text{л}$  и нарастает, появляется повышенная утомляемость, слабость, потливость, снижается работоспособность, теряется масса тела, появляются цитолитические кризы; нарастает опухолевая масса, появляются рецидивирующие инфекции. Терминальная стадия: характеризуется саркомным ростом в одной из групп лимфоузлов, появлением бластоа в периферической крови и костном мозге и резким угнетением нормальных ростков кроветворения, развитием кахексии, снижением уровня нормальных иммуноглобулинов, повышенной инфекциозностью. Основные терапевтические усилия долгое время были сконцентрированы на второй (развернутой) стадии болезни. В последние годы применение флюдарабина позволило добиться полной ремиссии при ХЛЛ, позволило надеяться на выздоровление, поставив тем самым вопрос о целесообразности раннего лечения, в частности, в первой стадии. Анализ результатов лечения не выявил удлинения продолжительности жизни больных, достигших полной ремиссии при лечении флюдарабином.

Наиболее частыми **осложнениями** являются цитопенические синдромы. Цитопения при ХЛЛ может быть разной природы. Наиболее частый генез цитопении при ХЛЛ - цитолитический, аутоиммунный, связанный с образованием антител к кроветворным клеткам, к созревающим клеткам или к зрелым элементам крови и костного мозга. Аутоиммунный характер гемолиза при ХЛЛ: (+) прямая проба Кумбса, ретикулоцитоз, непрямой гипербилирубин. Аутоиммунный генез цитолитических кризов лежит в основе внезапных тромбоцитопений и исчезновения из крови нейтрофилов. И в том, и в другом случае помогают стероидные гормоны, спленэктомия. Повышенная чувствительность к инфекции больных ХЛЛ является важнейшим фактором, обрывающим их жизнь (до 85%). ХЛЛ должен сопровождаться нарушением В - клеточного звена иммунной системы в той или иной степени. Появление инфекционных осложнений не всегда параллельно росту лейкоцитоза. Частоте воспалений легких при ХЛЛ может способствовать лимфатическая инфильтрация самой легочной ткани. Одно из тяжелых проявлений ХЛЛ - экссудативный плеврит (пара- или метапневмонический) при банальной инфекции, туберкулезный плеврит, лимфатическая инфильтрация плевры, сдавление или разрыв грудного протока. Частыми осложнениями бывают флегмоны, вызываемые стафилококком или грамм(-) бактериями. В гематологических и онкологических стационарах, где скапливаются больные с выраженной иммунодепрессией и появляются новые патогенные штаммы возбудителей, очень часто вспыхивают своеобразные «эпидемии». Поэтому госпитализировать больных с лимфатическими опухолями надо лишь по жизненным показаниям. Тяжелым осложнением является герпетическая инфекция. Возможно развитие герпетического энцефалита. У больных ХЛЛ нередко возникают выраженная гиперемия и инфильтрация, часто с зудом, на местах укусов комаров. При множественных укусах возможна тяжелая интоксикация. В терминальной стадии при хроническом лимфолейкозе изредка наблюдается инфильтрация восьмой пары черепномозговых нервов с ослаб-



лением слуха, чувством «заложенности», шумом в ушах. Как и при других лейкозах, возможно развитие нейрорлейкемии, когда мозговые оболочки инфильтрируются молодыми лимфоидными клетками. Клиническая картина нейрорлейкемии не отличается от таковой при ОЛ. Процесс удается ликвидировать интратюмбальным введением цитозара с метотрексатом. Корешковый синдром, вызванный лимфатической инфильтрацией корешков, также встречается в терминальной стадии болезни. Больные умирают в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями, нарастающим истощением, цитопеническими осложнениями с геморрагическим синдромом, анемией, саркомным ростом. Переход ХЛЛ в терминальную стадию чаще сопровождается саркомным ростом в лимфатическом узле или в коже. Такие лимфатические узлы начинают быстро расти, приобретают каменистую плотность, инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, вызывая отек и болевой синдром, не свойственные развернутой стадии хронического лимфолейкоза. Одним из проявлений терминальной стадии болезни может стать тяжелая почечная недостаточность вследствие инфильтрации паренхимы органа опухолевыми клетками.

#### **Формы хронического лимфолейкоза.**

**Доброкачественная форма** в классификации ВОЗ 2001 г. не выделена, но описана в качестве варианта течения. В анализах крови - очень медленное, заметное лишь на протяжении 2 - 3 лет нарастание лейкоцитоза, редко превышающего  $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютного лимфоцитоза. Лимфоузлы, селезенка могут быть нормальных размеров либо незначительно увеличены (чаще шейные узлы); консистенция эластическая. Величина узлов годами не меняется.. Дифференциальный диагноз проводят с прогрессирующей формой лимфолейкоза.

**Прогрессирующая форма** соответствует ХЛЛ классификации ВОЗ. Хорошее самочувствие, размеры лимфоузлов и лейкоцитоз нарастают по месяцам; последний может достигать  $100 - 200 \times 10^9/\text{л}$  и выше. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, затем - подмышечные. Консистенция лимфоузлов тестоватая. Селезенка вначале либо не пальпируется, либо незначительно увеличена, в дальнейшем ее размеры растут. Перерождается в саркому в 1-3% случаев.

**Абдоминальная форма** в классификации ВОЗ не выделена. Клиническая картина характеризуется общими для лимфолейкоза признаками, но картина крови на протяжении месяцев меняется очень медленно, а рост опухоли ограничен почти исключительно лимфоузлами брюшной полости. Могут незначительно увеличиваться лимфоузлы шеи, других групп. Иногда вовлекается селезенка. Абдоминальную форму дифференцируют с другими формами этого заболевания и с лимфосаркомами.

**Селезеночная форма** в классификации ВОЗ не выделена. Лимфоцитоз нарастает на протяжении месяцев. Селезенка значительно увеличена, плотная (при нормальных или незначительно увеличенных лимфоузлах). В лечении селезеночной формы важную роль играет спленэктомия.

**Опухолевая форма** в классификации ВОЗ 2001 г. не выделена. Характерны очень большие, образующие плотные конгломераты лимфоузлы. Первыми

увеличиваются шейные и подмышечные лимфоузлы. Очень часто резко увеличены и глоточные миндалины. Затем увеличиваются паховые, забрюшинные узлы, селезенка. Лейкоцитоз, как правило, невысокий (до  $50 \times 10^9/\text{л}$ ), нарастает в течение недель или месяцев. Дифференциальный диагноз проводят с другими формами ХЛЛ и с лимфосаркомами лимфоузлов. Без лечения болезнь быстро (по месяцам) прогрессирует. Лечение опухолевой формы - отличное от других форм: назначение программы СОР или СНОР позволяет очень быстро добиться резкого сокращения или нормализации размеров увеличенных лимфоузлов. Проводится обычно 6 - 8 курсов. Наряду с этим, могут проводиться курсы флударабин + циклофосфан или флударабин + циклофосфан + митоксантрон. Они дают большой процент ремиссий, в том числе при резистентности к СНОР.

**Костномозговая форма** ХЛЛ в классификации ВОЗ 2001 г. не выделена. Субстрат опухоли в трепанате представлен диффузными разрастаниями зрелых лимфоцитов. Эта форма характеризуется быстро прогрессирующей панцитопенией. Лимфоузлы не увеличены, селезенка не увеличена. Курсовая ПХТ по программе VAMP позволяет добиваться ремиссии.

**Пролимфоцитарная форма** ХЛЛ в классификации ВОЗ 2001 г. выделена под тем же названием как отдельная нозологическая форма с вариантами. В анализах крови невысокий лимфатический лейкоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты. Селезенка обычно увеличена, лимфоаденопатия умеренная.

#### **Лечение хронического лимфолейкоза.**

На выбор терапевтической программы первой линии оказывает влияние комплекс прогностических факторов. Отягощающими являются: молодой возраст (около 30 - 40 лет), раннее появление симптомов интоксикации, быстрый рост опухолевой массы, раннее угнетение нормальных ростков кроветворения и снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, прогрессирующее похудание. При наиболее часто встречающейся прогрессирующей форме ХЛЛ у большинства больных начало заболевания лишено клинических проявлений и до признаков интоксикации (слабость, потливость, повышенная утомляемость) до значительного подъема уровня лейкоцитов ( $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$ ) цитостатическая терапия не назначается. Есть два старых традиционных подхода к первоначальной цитостатической терапии: При сравнительно быстром росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфоаденопатии назначается лейкеран (хлорбутин). При выраженной лимфоаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза назначается циклофосфан (эндоксан). Дозы препаратов соответственно: лейкеран 4 - 10 мг 1 раз в день, циклофосфан (эндоксан) 200 - 400 мг внутрь 1 раз в день. Эффект оценивается по симптомам: снижение лейкоцитоза до приемлемых цифр ( $20 - 50 \times 10^9/\text{л}$ ), исчезновение признаков интоксикации, уменьшение размеров узлов. После достижения улучшения назначается терапия поддерживания. Лейкеран в дозах 4 - 8 мг через день. Прерывистая терапия циклофосфаном (эндоксан внутрь) 200 - 300 - 400 мг препарата через день 10 дней внутрь. Затем 2 - 4-х недельный перерыв. Такие курсы оказались эффективными при разных формах ХЛЛ на протяжении многих лет. До последнего времени сохраняется традиционный подход к терапии ХЛЛ - не навреди. Не нужно хлорбутин (лейкеран) увеличивать до 20 мг. Может развиваться длительный

агранулоцитоз с высокой вероятностью смертельного исхода. Если риск опасного осложнения оправдан в терапии острых лейкозов, то при ХЛЛ этот риск не оправдан. ХЛЛ - опухоль не злокачественная, а доброкачественная, многие годы не образующая опухолевых субклонов, и поэтому не выходящая из-под контроля одних и тех же цитостатических препаратов, позволяющих сохранять удовлетворительное качество жизни.

**Программы полихимиотерапии** - CNOP, COP, CVP, CAP, M-2 и др., флударабин - в качестве терапии 1-й линии в большинстве случаев не используются из-за существенного ухудшения качества жизни при малой надежде на увеличение ее продолжительности. Встречаются случаи ХЛЛ с выраженной тяжестью: быстро растет лейкоцитоз, интоксикация, быстро растут лимфоузлы, селезенка. Монохимиотерапия лейкераном, циклофосфаном обычно неэффективна. В таких случаях (это могут быть молодые люди) именно флударабин позволял получать полные ремиссии, которые тянулись месяцы и годы. Появление флударабина внесло существенные коррективы в тактику терапевтического выжидания при ХЛЛ, так как препарат в определенном проценте случаев позволяет добиться полной или частичной ремиссии. Однако надежды на излечение не оправдались. Лечение может осложниться появлением иммуносупрессивных состояний с тяжелыми инфекциями. Оказалось, что ремиссии непродолжительны и не превышают 21 месяц. В последнее время в лечении ХЛЛ наиболее широко используются 3 программы полихимиотерапии, основанные на комбинировании флударабина, митоксантрона, циклофосфана, дексаметазона. Осложнения от курсов, содержащих флударабин, являются существенными (агранулоцитоз, пневмония и сепсис). Имеются сообщения, что появление мабтеры (химерные антитела против поверхностного В-клеточного антигена CD20, ритуксимаб) существенно изменило программу лечения ХЛЛ. Однако при монотерапии мабтерой (4 внутривенных вливания в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>) наблюдается уменьшение массы опухоли лишь на короткое время, что может быть связано с особенностями опухолевых В-клеток. Для лечения ХЛЛ используются антитела в монотерапии или в комбинации с мабтерой - для вариантов, устойчивых к флударабину. Положительный ответ наблюдается в 20% случаев. Лечение моноклональными антителами требует раннего профилактического назначения антибактериальной терапии в связи с развитием глубокого иммунодефицита. Для молодых пациентов с плохим прогнозом может быть обсужден вопрос о применении ауто-и аллогенной трансплантации. Процент полных ремиссий после ауто-трансплантаций составляет 80%, а 4-летняя общая выживаемость колеблется в пределах 50 - 80%.

**Лечение осложнений хронического лимфолейкоза.** При рецидивирующих пневмониях, очень важно проводить антибиотическую терапию в дозах и сроках, обеспечивающих полное выздоровление. Должны стойко нормализоваться температура, исчезнуть спровоцированная пневмонией потливость, одышка, выраженная слабость, исчезнуть физикальные признаки воспаления легких (влажные звучные локальные хрипы на фоне бронхиального дыхания), затемнение в легких на рентгенограмме, если оно было. Надо помнить, что при глубокой гранулоцитопении воспаление легких может рентгенологически не обнаруживаться, а аускультативная симптоматика может быть атипичной:

жесткое или бронхиальное дыхание, единичные сухие хрипы, отсутствие влажных звучных хрипов. При неполной эффективности антибиотической терапии следует вводить внутривенно иммуноглобулин. В последние годы у этих больных стал чаще встречаться туберкулез легких. Обычно он отличается упорством течения, требующим назначения сразу 4 - 5 туберкулостатических препаратов. Особые трудности связаны с лечением осложнений, полученных на цитостатической терапии (активация цитомегаловирусной, герпетической инфекции, грибковых и бактериальных поражений, резистентных ко многим препаратам). Гемолитические и иные цитолитические кризы лечат назначением стероидных гормонов в обычных дозах (преднизолон 1 мг/кг в сутки) в течение месяца. При глубокой тромбоцитопении и неэффективности стероидных гормонов может оказаться полезной комбинация их с винкристином, программа VAMP (8-дневные курсы), которая бывает эффективна и при рецидиве гемолиза после спленэктомии. Безусловно, показан преднизолон при отеке ротоглотки или носоглотки, возникающем при опухоли Вальдейерова кольца. При ХЛЛ часто приходится прибегать к спленэктомии. Показаниями к операции являются: гемолитические кризы при нестойком эффекте терапии стероидными гормонами, тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическим синдромом, падение уровня гранулоцитов до нуля, большие размеры селезенки, появление в ней болевых ощущений, инфарктов.

**Показания к госпитализации.** Необходимо всеми силами стараться удерживать этих больных вне гематологического стационара, где слишком велика опасность подхватить агрессивную госпитальную инфекцию. Основное лечение больных ХЛЛ проводится амбулаторно. Безусловным показанием к госпитализации является воспаление легких, подъем температуры выше 38°C. Любой цитолитический криз (гемолиз, тромбоцитопения, агранулоцитоз) является прямым показанием к госпитализации. Почти все программы химиотерапии могут проводиться амбулаторно. Специальный вопрос - о трудоспособности и инвалидности больных ХЛЛ. Профессии, не связанные с тяжелым физическим трудом, в большинстве случаев не сказываются на трудоспособности больных на стадии начальных проявлений. Но даже на фоне проводимой цитостатической терапии в описанных дозах лейкерана и циклофосфана у огромного большинства лиц умственного труда полностью или в основном сохраняется возможность продолжать свою привычную работу. Выдача больничного листа и перевод на инвалидность должны ориентироваться на фактические соматические нарушения здоровья, а не на количество лейкоцитов, и тем более не на название болезни.

**Профилактика и реабилитация.** Профессии, не связанные с тяжелым физическим трудом, в большинстве случаев не сказываются на трудоспособности больных на стадии начальных проявлений. Но даже на фоне проводимой цитостатической терапии в описанных дозах лейкерана и циклофосфана у огромного большинства лиц умственного труда полностью или в основном сохраняется возможность продолжать свою привычную работу. Выдача больничного листа и перевод на инвалидность должны ориентироваться на фактические соматические нарушения здоровья, а не на количество лейкоцитов, и тем более не на название болезни.

### Пример диагноза

ХЛЛ, 4 стадия по Rai, прогрессирующий вариант течения, обострение. Осложнения: Анемия и тромбоцитопения иммуносупрессивного генеза. Кандидозный мукозит. Пневмония нижнедолевая правого легкого на фоне иммунного дефицита. Сопутствующий диагноз: ИБС: нарушение ритма сердца по типу пароксизмов фибрилляции предсердий.

**Анализ крови при ХЛЛ.** Формула крови состоит из зрелых лимфоцитов, могут быть единичные пролимфоциты и лимфобласты; характерны так называемые тени Гумпрехта или клетки лейколиза. В начале заболевания анемии нет, затем может развиться глубокая анемия (особенно при присоединении аутоиммунного гемолиза). Тромбоциты в норме или снижены. СОЭ ускорена. Количество лейкоцитов: умеренный лейкоцитоз или очень большой (гиперлейкоцитоз – более  $100 \times 10^9$ ).

**Анализ крови:** эритроциты  $2,6 \times 10^{12}$  гемоглобин 78 г/л тромбоциты  $46,2 \times 10^9$  лейкоциты  $68,2 \times 10^9$  формула: лимфобласты 2 % пролимфоциты 2 % п/я нейтрофилы 2 % с/я 12 % лимфоциты 80 % моноциты 2 % тени Гумпрехта 10 на 100 лейкоцитов СОЭ 38 мм . **Ответ к анализу** Выраженная анемия нормохромная, тромбоцитопения, лейкоцитоз, в формуле основная масса клеток зрелые лимфоциты, но есть молодые и промежуточные клетки (лимфобласты и пролимфоциты), очень патогномичный признак тени Гумпрехта. Диагноз: ХЛЛ.

## 6. Задания для уяснения темы занятия, методики вида деятельности

### Тестовый контроль

#### 1. Что представляют собой тени Гумпрехта?

- А. Разрушенные моноциты
- Б. Нейтрофилы, фагоцитировавшие ядерную субстанцию
- В. Разрушенные эритроциты
- Г. Лимфобласты
- Д. Разрушенные ядра лимфоцитов

#### 2. У больного, 62 лет, похудание, слабость, одышка, периферическая лимфоаденопатия. Узлы безболезненные, подвижные. Гемоглобин 120 г/л лейкоциты $117,0 \times 10^{12}$ в формуле преимущественно зрелые лимфоциты 75%. СОЭ 20 мм. Предварительный диагноз?

- А. ОЛ
- Б. ХЛЛ
- В. Лимфогрануломатоз
- Г. Лимфосаркома
- Д. Лейкемоидная реакция

#### 3. Больная, 68 лет, в течение нескольких месяцев отмечает увеличение периферических лимфоузлов. Самочувствие удовлетворительное. Гемоглобин 100 г/л лейкоциты $27,6 \times 10^9$ в

#### формуле 60% лимфоцитов. Предварительный диагноз?

- А. Лимфогрануломатоз
- Б. ОЛ
- В. ХЛЛ
- Г. Лимфосаркома
- Д. Инфекционный мононуклеоз

#### 4. Показания для активной химиотерапии при ХЛЛ, кроме:

- А. Во всех случаях установления диагноза
- Б. Признаки прогрессирования болезни
- В. Лейкоцитоз более  $100,0 \times 10^9$
- Г. Появление анемии
- Д. Появление тромбоцитопении

#### 5. У больной, 35 лет, нескольких недель периодически субфебрилитет, увеличение шейных лимфоузлов, потливость, кожный зуд. Гемоглобин 110 г/л лейкоциты $6,6 \times 10^9$ формула без особенностей, СОЭ 36 мм. Предварительный диагноз?

- А. Лимфогрануломатоз
- Б. ОЛ
- В. ХЛЛ
- Г. Лимфосаркома
- Д. Инфекционный мононуклеоз а

#### 6. ХЛЛ:

- А. Самый распространенный вид лейкоза

Б. Характеризуется доброкачественным течением

В. Возникает в пожилом возрасте, во многих случаях не требует цитостатической терапии

**7. У больного, 60 лет, увеличены шейные и подмышечные лимфоузлы, мягкой консистенции, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Увеличена селезенка. Нв 100 г/л лейкоциты  $39,0 \times 10^9$  лимфоциты 85% моноциты 3%. В пунктате костного мозга 63% лимфоцитов. Ваш диагноз?**

А. ОЛ

Б. ХЛЛ

В. Инфекционный мононуклеоз

Г. Цирроз печени

Д. Лимфогрануломатоз

**8. Укажите особенность увеличения лимфоузлов при ХЛЛ:**

А. Каменистой плотности

Б. С признаками воспаления

В. Сращенные с кожей

Г. Умеренной плотности, тестоватые

**9. Под лимфоаденопатией понимают:**

А. Лимфоцитоз в периферической крови

Б. Высокий лимфобластоз в стернальном пунктате

В. Увеличение лимфоузлов

**10. При ХЛЛ верно все перечисленное, кроме:**

А. Главной причиной анемии является лимфоидная метаплазия костного мозга

Б. В начальном периоде болезни отмечается эозинофильно - базофильная ассоциация

В. Возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии

Г. Средством выбора является циклофосфан или хлорбутин

**11. Больной, 53 лет, жалуется на слабость, похудание, субфебрилитет. Умеренная периферическая лимфоаденопатия. В крови: гемоглобин 120 г/л эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$  лейкоциты  $76,8 \times 10^9$  формула 61% лимфоцитов. Поставьте предварительный диагноз:**

А. Лимфогрануломатоз

Б. ОЛ

В. ХЛЛ

Г. Лимфоцитоз

Д. Лимфосаркома

**12. ХЛЛ:**

А. Встречается только в детском и молодом возрасте

Б. Всегда характеризуется доброкачественным течением

В. ХЛЛ

Г. Лимфоцитоз

Д. Лимфосаркома

**13. При ХЛЛ в терминальной стадии встречается все, кроме:**

А. Рефрактерность к терапии лейкераном

Б. Тромбоцитоз

В. Инфекционные осложнения

Г. Значительная спленомегалия

Д. Кахексия

В. Никогда не требует цитостатической терапии

Г. В стернальном пунктате более 30% лимфоцитов

**13. При ХЛЛ в терминальной стадии встречается все, кроме:**

А. Рефрактерность к терапии лейкераном

Б. Тромбоцитоз

В. Инфекционные осложнения

Г. Значительная спленомегалия

Д. Кахексия

**14. У больной лихорадка  $38,2^\circ$ , боли в горле, увеличение шейных лимфоузлов и селезенки. Лейкоциты  $5,0 \times 10^9$  из них 80% лимфоцитов, многие из которых атипичные. АСТ 200 ед, билирубин, ЩФ в норме. Диагноз?**

А. ОЛ

Б. СКВ

В. Инфекционный мононуклеоз

Г. Милиарный туберкулез

**15. У больной увеличение шейных, подмышечных, паховых лимфоузлов. Анализ крови: гемоглобин 100 г/л эритроциты  $3,0 \times 10^{12}$  лейкоциты  $17,6 \times 10^9$  из них 60% лимфоцитов. Вероятный диагноз?**

А. Лимфогранулематоз

Б. ОЛ

В. ХЛЛ

Г. Лимфосаркома

Д. Инфекционный мононуклеоз

**16. У 35-летней больной увеличение шейных и медиастинальных лимфатических узлов. СОЭ 30 мм. В биоптате шейного лимфоузла. Обнаружены гранулемы из эпителиоидных и гигантских клеток при отсутствии казеозного некроза. Вероятный диагноз?**

А. Туберкулез лимфоузлов

Б. Саркоидоз

В. Инфекционный мононуклеоз

Г. Лимфогранулематоз

Д. Неспецифический лимфоаденит

**17. При ХЛЛ часто встречаются:**

А. Спленомегалия

Б. Лимфоаденопатия

В. Клетки лейколиза

Г. Все перечисленное

**18. У больного увеличенные периферические лимфоузлы, мягкой консистенции, безболезненные, не спаянные между собой и с кожей, увеличена селезенка. Нв 100 г/л эритроциты  $3,0 \times 10^{12}$  тромбоциты 165,0 х**

$10^9$  ретикулоциты 1,9% лейкоциты  $39,0 \times 10^9$  п/я 2 с/я 10 лимфоциты 85 моноциты 3.  
Диагноз?

- А. ОЛ
- Б. ХЛЛ
- В. Инфекционный мононуклеоз
- Г. Туберкулез
- Д. Лимфогранулематоз

**19. Вероятной причиной анемии у больного ХЛЛ в развернутую стадию может быть:**

- А. Нарушение порфиринового обмена
- Б. Дефицит железа
- В. Дефицит фолиевой кислоты
- Г. Аутоиммунный гемолиз

**20. У больного, 63 лет, слабость, одышка, похудание, увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов, безболезненных, подвижных. Гемоглобин 82 г/л эритроциты  $2,7 \times 10^{12}$  лейкоциты  $127,0 \times 10^9$  лимфоцитов 62%, преимущественно зрелые формы. СОЭ 19 мм/час. Ваш диагноз?**

- А. Туберкулез лимфоузлов
- Б. ХЛЛ
- В. Лимфогранулематоз
- Г. Лимфосаркома
- Д. Лейкемоидная реакция

**21. Для какой формы ХЛЛ характерно значительное увеличение лимфатических узлов при невысоком лейкоцитозе?**

- А. Спленомегалической
- Б. Классической
- В. Доброкачественной
- Г. Костномозговой
- Д. Опухолевой

**22. Какие осложнения наиболее характерны для ХЛЛ?**

- А. Тромботические
- Б. Инфекционные
- В. Кровотечения

**23. Генерализованная лимфоаденопатия редко выявляется при:**

- А. ВИЧ
- Б. Инфекционный мононуклеоз
- В. Малярии
- Г. ХЛЛ
- Д. Лимфогранулематозе

**24. Если у больного имеется увеличение лимфатических узлов, увеличение селезенки, лейкоцитоз с лимфоцитозом, то следует думать о:**

- А. Лимфогранулематозе
- Б. ОЛЛ
- В. ХЛЛ
- Г. ХМЛ

Д. Эритремии

**25. У больного, 56 лет, потливость, тяжесть в подреберьях. Увеличены печень, селезенка, безболезненные подмышечные лимфоузлы. Нв 120 г/л, эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$  тромбоциты  $155,0 \times 10^9$  лейкоциты  $125,0 \times 10^9$  лимфоцитов 86. Диагностирован ХЛЛ. В каком лечении нуждается данный больной?**

- А. Цитостатики
- Б. Преднизолон
- В. Антибиотики
- Г. Удаление лимфоузлов
- Д. Облучение лимфоузлов

**26. У 65-летнего больного случайно выявлен абсолютный лимфоцитоз (при количестве лейкоцитов  $35,0 \times 10^9$  лимфоцитов 60%), тени Гумпрехта. Количество тромбоцитов и уровень гемоглобина в пределах нормы, в миелограмме 40% лимфоцитов. Диагноз?**

- А. ХМЛ
  - Б. ХЛЛ
  - В. ОЛ
  - Г. Множественная миелома
- 27. При каком заболевании могут быть обнаружены тени Гумпрехта?**

- А. ОЛ
- Б. ХМЛ
- В. ХЛЛ
- Г. Лимфогрануломатоз

Д. В<sub>12</sub> – дефицитная анемия

**28. При лечении больного ХЛЛ с умеренно выраженной лимфоаденопатией, спленомегалией, лейкоцитозом препаратом выбора является:**

- А. Преднизолон
- Б. Хлорбутин
- В. Циклофосфан
- Г. Гидреа

**29. Что не характерно для ХЛЛ?**

- А. Увеличение лимфатических узлов
- Б. Спленомегалия
- В. Инфекционные осложнения
- Г. Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Д. Патологические переломы костей

**30. У 32-летнего больного в течение месяца отмечаются лихорадка до  $38^{\circ}$ , устойчивая к антибиотикам, гипергидроз. Выявлено увеличение шейных лимфоузлов, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 50 мм в час. Что избрать для верификации диагноза?**

- А. Биопсию лимфоузла
- Б. Стернальную пункцию
- В. Назначение антибактериальной терапии

Г. Пробное назначение  
глюкокортикостероидов

**31. Больной, 64 лет, не предъявляет жалоб, консультирован в связи с выявленным лимфоцитозом. Гематологом диагностирован хронический лимфолейкоз. Ваша тактика?**

А. Наблюдать амбулаторно, воздержаться от лечения

Б. Назначить цитостатики

В. Назначить преднизолон

Г. Провести лучевую терапию

**32. У больной, 39 лет, увеличен лимфоузел в правой подключичной области размером 1,5 x 2 см, тестоватой консистенции, безболезненный, не спаянный с окружающими тканями.**

**Анализ крови без изменений. Укажите оптимальный метод для уточнения диагноза:**

А. Анализ крови

Б. Рентгенография грудной клетки

В. Стернальная пункция

Г. УЗИ органов брюшной полости

Д. Биопсия лимфоузла

**33. У больного потливость, утомляемость, тяжесть в подреберьях. Увеличены печень, селезенка, подмышечные лимфоузлы. Нв 120 г/л эритроциты  $3,8 \times 10^{12}$  тромбоциты  $155,0 \times 10^9$  лейкоциты  $25,0 \times 10^9$  лимфоциты 86%. После пункции поставлен диагноз хронический лимфолейкоз. Выберите лечение:**

А. Цитостатики (хлорбутин, эндоксан)

Б. Преднизолон

В. Антибиотики

Г. Удаление лимфоузлов

Д. Облучение лимфоузлов

### **Ситуационные задачи.**

**Задача № 1.** Больной, 45 лет, обратился к врачу с жалобами на увеличение шейных лимфоузлов. Заметил увеличенные узлы 2 недели назад во время бритья. Самочувствие хорошее, работоспособность не снижена. При осмотре: состояние больного удовлетворительное, питание сохранено. Температура тела субфебрильная. В анализе крови: гемо-глобин 140 г/л эритроциты  $4,5 \times 10^{12}$  тромбоциты  $210,0 \times 10^9$  лейкоциты  $16,8 \times 10^9$  СОЭ 6 мм формула: п/я 1% с/я 44% э1 % мон 3% лимфоциты 51 %.

1. Выделить клинические синдромы

2. О какой патологии должен подумать участковый врач?

3. Каким специалистам показать больного?

4. Какие исследования необходимо провести для уточнения диагноза?

**Задача № 2.** Больной, 61 года, жалуется на потливость, слабость, увеличение лимфоузлов, гнойничковые высыпания на коже. Впервые отметил увеличение лимфоузлов год назад, но не придавал этому значения. В последнее время самочувствие ухудшилось, выросла слабость, появились высыпания на коже. Объективно: правильного телосложения, питание сохранено. Кожные покровы влажные, липкие, на коже множество гнойничков. Пальпируются все группы периферических лимфоузлов (шейные, подмышечные, паховые). Узлы плотновато-эластической консистенции, безболезненные, не спаянные между собой и подкожной клетчатой. В легких перкуторно коробочный звук, аускультативно жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. Сердце - тоны приглушены, ритмичные. ЧСС 82 уд/мин. АД 110/70 мм рт.ст. Печень не увеличена, селезенка выступает из-под реберной дуги на 6 см. Анализ крови: гемоглобин 100 г/л эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$  лейкоциты  $96,2 \times 10^9$  тромбоциты  $123,4 \times 10^9$  СОЭ 40 мм. Формула п/я 1 с/я 10 лимфоциты 84 пролимфоциты 3 лимфобласты 2. Тени Гумпрехта 33 на 100 лейкоцитов.

1. Сформулируйте основной диагноз и



2. Какая сопутствующая патология есть у данного больного?
3. Наметьте план дообследования больного.
4. Назначьте терапию.

**Задача № 3.** Больной, 42 лет, обратился к врачу с жалобами на одышку в покое, надсадный сухой кашель, отек лица и передней грудной стенки. Больным себя считает несколько месяцев. При осмотре: лицо одутловато и цианотично, в зеве - гипертрофия миндалин, на шее набухшие шейные вены, передняя грудная стенка отечна, на ней подчеркнутый венозный рисунок. Подмышечные узлы в виде конгломератов. Живот увеличен в объеме, вокруг пупка пальпируется конгломерат лимфоузлов.

1. Какой клинический синдром отягощает самочувствие больного.
2. Перечислите заболевания, при которых может встретиться подобный синдром.
3. План уточнения диагноза.
4. План лечения

**Задача № 4.** Больной. 57 лет, болен около 8 лет, были многократные обострения, по поводу которых лечился преднизолоном и хлорбутином. Основным проявлением болезни является потливость, увеличение периферических лимфоузлов до 3 - 4 см, узлы безболезненные, неплотные. Увеличен живот, пальпируются печень (+ 4 см) и селезенка (+ 8 см). В анализе крови: лейкоциты 44,2. Формула 88 % лимфоцитов 2% пролимфоцитов 10% нейтрофилов. Получает терапию в стационаре. Два дня назад отметил, что потемнела моча, появилась желтушность склер, стала нарастать слабость. Гемоглобин со 130 г/ л упал до 86 г/л. В крови появился ретикулоцитоз - 9%.

1. Выделите клинические синдромы и сформулируйте основной диагноз.
2. Выделите осложнение.
3. Наметьте план уточнения диагноза осложнения.
4. Тактика лечения больного.

**Задача № 5.** Больной, 65 лет, обратился по поводу увеличения лимфоузлов разных групп, что он заметил несколько недель назад. Наблюдается по поводу гипертонической болезни, получает бета - блокаторы. Объективно: прощупываются увеличенные лимфоузлы, шейные, подмышечные, паховые, безболезненные, подвижные, тестоватой консистенции. Бледность кожных покровов и слизистых. В остальном без особенностей. Анализ крови: Hb 88 г/л лейкоциты  $75 \times 10^9$ /л п/я 2%, с/я 8%, лимф. 90%, тромб.  $100 \times 10^9$ /л

1. Вероятная причина лимфопролиферативного синдрома?
2. Возможная причина анемии?
3. Какие прочие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?
4. Требуется ли активное лечение? Какое?

#### **7. Список тем по УИРС, предлагаемый кафедрой:**

1. Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий
2. Осложнения при ХЛЛ
3. Новое в лечении ХЛЛ
4. Неходжкинские лимфомы

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Внутренние болезни: учебник в 2-х Т. / под ред. Н.А. Мухина, В.С., В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2006. –
2. Классификация заболеваний внутренних органов и методики терапевтических исследований. Руководство для студентов медицинских вузов и практических врачей/ под ред. Голофеевский В.Ю.- СПб: Фолиант, 2006. – 296 с.
3. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: В 10 Т. – М.: Медицинская литература, 2006. –
4. Тимофеева Л.Н., Романова В.Я., Терещенко Ю.А. Клинические синдромы в гематологии. – Красноярск: ООО «Версо», 2006. –

---

Типография КрасГМУ

Подписано в печать 02.04.09. Заказ №888

Тираж 70 экз.

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняк, 1

