

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии госпитальной им. академика Н.В.Черноруцкого

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

«Дифференциальная диагностика панцитопений»

**Учебно-методическое пособие к практическим занятиям и самостоятельной
подготовке по внутренним болезням**

для студентов IV – VI курсов

Лечебный факультет

Внутренние болезни

(Гематология)

Санкт-Петербург

2013 год

Авторы:

Афанасьев Борис Владимирович – докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Лисуков Игорь Андреевич – докт.мед.наук, профессор кафедры госпитальной терапии

Успенская Ольга Семеновна – к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Бондаренко Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Рецензент: заведующая учебной частью кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой, докт.мед.наук, доцент Е.В.Волкова.

Актуальность методического пособия обусловлена необходимостью систематизации сведений о синдроме панцитопении, в связи с разнообразием заболевания, приводящих к его развитию, а так же тяжестью осложнений, возникающих при несвоевременной диагностике и неправильном ведении пациентов.

Исключительную сложность представляет собой синдром тяжелой панцитопении, лежащий в основе дебюта многих заболеваний, в связи с тем, что требует проведения неотложных диагностических мероприятий, зачастую ограничивает возможности применения инвазивных методов диагностики и может сопровождаться высокой летальностью, ассоциированной непосредственно с развивающимися осложнениями, основными из которых являются тяжелые генерализованные инфекции и нарастающие проявления геморрагического синдрома с кровоизлияниями в жизненно важные органы. Ведение пациента с синдромом панцитопении в стационаре терапевтического профиля на момент поступления требует высокой квалификации врача, являющегося организующим звеном между различными диагностическими службами и обеспечивающим адекватность сопроводительной терапии, позволяющей снизить риск угрожающих жизни осложнений.

Необходимое оснащение:

- Методическое (учебник по внутренним болезням, лекции по гематологии, учебные пособия и руководства по гематологии, слайды, алгоритмы диагностики и лечения по теме занятия)
- Материальное (ноутбук, проектор, микроскоп)
- Истории болезни пациентов с синдромом панцитопении различной этиологии
- Данные лабораторных и инструментальных исследований: показатели клинического и биохимического анализов крови, иммунологических тестов, результаты миелограммы, трепанобиопсии костного мозга, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа, данные ультразвукового исследования, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной, магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии и др.
- Тестовые задания по проверке исходного и итогового уровня знаний, клинические задачи по теме занятия.

Продолжительность изучения темы: 4 часа

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения панцитопений в зависимости от заболевания, лежащего в основе ее появления, определить основные направления диагностического поиска, особенности сопроводительной терапии пациентов на этапе диагностики, а так же терапевтической тактики после установления причины панцитопении.

Студент должен знать:

- ✓ Нормы клинического анализа крови
- ✓ Определение понятия панцитопения
- ✓ Критерии тяжелой панцитопении

- ✓ Принципы трансфузионной терапии у пациентов с синдромом панцитопении
- ✓ Возможные причины панцитопении
- ✓ Клинические проявления панцитопении
- ✓ Принципы и методы диагностики заболеваний, лежащих в основе синдрома панцитопении
- ✓ Особенности сопроводительной медикаментозной терапии пациентов с тяжелой панцитопенией на этапе диагностики

Студент должен уметь:

- ✓ Целенаправленно проводить опрос пациента (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни) с синдромом панцитопении
- ✓ Выполнять объективное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) по основным органам и системам пациентов с панцитопенией с определением доминирующих и угрожающих жизни проявлений
- ✓ Мотивированно объяснять последовательность, направленность и диагностическую ценность лабораторно-инструментальных методов, используемых для установления причины панцитопении
- ✓ Самостоятельно формировать представление о больном
- ✓ Оценивая жалобы, данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментального обследования, формулировать развернутый диагноз и назначать необходимую терапию

Задания для самоподготовки:

1. Приведите нормы клинического анализа крови
2. Приведите критерии деления анемии по степени тяжести
3. Приведите критерии деления нейтропении по степени тяжести
4. Приведите критерии деления тромбоцитопении по степени тяжести
5. Дайте определение понятию панцитопения
6. Приведите критерии тяжелой панцитопении
7. Чем обусловлена актуальность своевременной диагностики синдрома панцитопении?
8. Этиология панцитопении. Назовите заболевания, сопровождающиеся развитием панцитопении
9. Охарактеризуйте основные клинические проявления при наличии синдрома панцитопении
10. Назовите основные лабораторные исследования, необходимые для верификации причины панцитопении и дайте оценку выявляемых ими изменений
11. Назовите основные инструментальные исследования, необходимые для верификации причины панцитопении и объясните их диагностическую ценность
12. Охарактеризуйте основные этапы стерильной пункции
13. Охарактеризуйте основные этапы трепанобиопсии костного мозга
14. Сформулируйте основные принципы ведения пациентов с синдромом тяжелой панцитопении

15. Основные осложнения и угрожающие жизни состояния у пациентов с синдромом панцитопении
16. Сформулируйте показания к гемокомпонентной терапии у пациентов с синдромом панцитопении.
17. Охарактеризуйте основные методы лечения пациентов с синдромом панцитопении
18. Решите контрольные тесты и задачи (см. приложение)

Материал для самоподготовки студентов

Нормы клинического анализа крови зависят от пола и возраста, в таб.1 представлены показатели общего анализа крови взрослого человека

Таблица 1. Общий анализ крови: нормальные показатели для взрослых

Гемоглобин	Мужчины	130-175г/л
	Женщины	120-155г/л
Эритроциты	Мужчины	$4,0-6,5 \times 10^{12}/л$
	Женщины	$3,5-5,6 \times 10^{12}/л$
Гематокрит	Мужчины	40-52%
	Женщины	36-48%
Средний эритроцитарный объем, MCV		80-95 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH		27-34пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, MCHC		30-35г%
Ретикулоциты		0,5-2,0%
Лейкоциты		$4,0-11,0 \times 10^9/л$
Лейкоцитарная формула	Проценты	Абсолютное число
Палочкоядерные нейтрофилы	1-6%	$0,04-0,3 \times 10^9/л$
Сегментоядерные нейтрофилы	47-72%	$2,0-7,5 \times 10^9/л$
Эозинофилы	0,5-5%	$0,04-0,44 \times 10^9/л$
Базофилы	0-1%	$0-0,1 \times 10^9/л$
Лимфоциты	19-37%	$1,5-3,5 \times 10^9/л$
Моноциты	2-10%	$0,2-0,8 \times 10^9/л$
Тромбоциты		$150-400 \times 10^9/л$
СОЭ	Мужчины	1-10мм/час
	Женщины	2-15мм/час

Анемия - клиничко-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания

По степени тяжести анемии выделяют:

- анемия легкой степени (Гем > 90г/л)
- анемия средней степени тяжести (Гем 70 – 90г/л)

- анемия тяжелой степени (Гем < 70г/л)

Международные критерии деления анемий по степени тяжести несколько отличаются:

1 степень Гем > 100г/л

2 степень Гем 80 – 100г/л

3 степень Гем 65 – 80г/л

4 степень Гем < 65г/л

Нейтропения – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением абсолютного числа нейтрофилов в единице объема крови, что приводит к уменьшению сопротивляемости организма к инфекциям (бактериальным, грибковым, вирусным)

Существуют следующие международные критерии нейтропении:

1 степень нейтрофилы $1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}$

2 степень нейтрофилы $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$

3 степень нейтрофилы $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$

4 степень нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоцитопения – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением числа тромбоцитов в единице объема крови, в тяжелых случаях сопровождающаяся развитием спонтанной кровоточивости и нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Международные критерии степени тяжести тромбоцитопении:

1 степень тромбоциты $75-150 \times 10^9/\text{л}$

2 степень тромбоциты $50-75 \times 10^9/\text{л}$

3 степень тромбоциты $25-50 \times 10^9/\text{л}$

4 степень тромбоциты $< 25 \times 10^9/\text{л}$

Панцитопения – синдром, характеризующийся сочетанием анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Может быть проявлением широкого спектра заболеваний. Критериальными являются: анемия – снижение гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин, нейтропения – снижение абсолютного количества нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения – снижение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Отдельно выделяют понятие тяжелая панцитопения – сочетание одного или нескольких показателей, а именно, анемия менее 80г/л (или скорректированный уровень ретикулоцитов менее 1%) и/или уровень нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Выделение данной категории пациентов в отдельную группу обусловлено более высоким риском развития тяжелой инфекции и выраженной кровоточивости, которые во многом определяют быстрое ухудшение состояния больных и значительно ограничивают время возможного диагностического поиска. Кроме того, пациенты с проявлениями глубокой панцитопении, требуют соблюдения определенных принципов сопроводительной медикаментозной и гемокомпонентной терапии. Соблюдение этих принципов в сочетании с применением оптимальных диагностических алгоритмов позволяет значительно снизить летальность в этой группе на этапе первичной диагностики и верификации причины панцитопении.

План самостоятельной работы студентов:

При **опросе** и **осмотре** больного следует обратить внимание на:

1. Жалобы – слабость, сонливость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышка при физической нагрузке, обморочные состояния, в том числе в ортостазе, загрудинные боли (проявления анемического синдрома), болезненность языка (глоссит Hunter при В12-дефицитной анемии), боли во рту и при глотании по ходу пищевода (мукозит на фоне нейтропении), жидкий стул (энтеропатия на фоне нейтропении), нарушение температурной чувствительности, ориентации в темноте, неустойчивость и неуклюжесть походки, судороги (проявления фуникулярного миелоза при В12 дефицитной анемии), триада симптомов опухолевой интоксикации: профузная ночная потливость, лихорадка выше 38⁰С (в отсутствие локализованной инфекции), потеря более 10% массы тела менее чем за 6 месяцев; кожный зуд (проявление системных заболеваний соединительной ткани, частый симптом сопровождающий развитие лимфомы Ходжкина), появление петехиальной сыпи на коже, носовые, десневые кровотечения, у женщин менометроррагии (проявление тромбоцитопении), ощущение дискомфорта в животе, особенно после еды (частое проявление спленомегалии на фоне цирроза печени, лимфопролиферативных заболеваний, миелофиброза), костные боли (метастатическое поражение костей скелета, острые лейкозы), суставные боли (системные заболевания соединительной ткани, инфекционный мононуклеоз), изменение цвета мочи (темный, черный – может быть обусловлено гемоглинурией на фоне ПНГ) а так же жалобы, специфичные для инфекций, различных локализаций (отиты, гаймориты, бронхолегочная инфекция, инфекция мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта – на фоне нейтропении)

2. Анамнез заболевания – при сборе анамнеза необходимо подробно расспросить пациента о наличии заболеваний, в том числе инфекционных (вирусных, бактериальных, паразитарных, вызванных микобактериями), которые могут привести к развитию панцитопении, отдельно выяснить, не принимает ли пациент лекарственные препараты, способные вызвать развитие панцитопении, выяснить профессиональный и семейный анамнез, уточнить длительность и последовательность появления изменений показателей гемограммы, порядок появления новых жалоб и симптомов, а так же проанализировать имеющуюся медицинскую документацию, если пациент ранее проходил обследование по поводу панцитопении.

3. Анамнез жизни – необходимо обратить внимание на наличие профессиональных вредностей, известны случаи развития панцитопений, вызванных контактами с растворителями (бензол) и пестицидами (органофосфаты, карбаматы, DDT). Кроме того, необходимо обратить внимание на возможный контакт с новыми для пациента продуктами бытовой химии, косметологическими средствами. Наличие хронических интоксикаций, в том числе алкогольной зависимости. Обратит внимание на особенности питания (соблюдение вегетарианской диеты – одна из возможных причин В12 дефицитного состояния, длительное голодание или нервная анорексия – одна из редких причин панцитопении)

При сборе семейного анамнеза следует обратить внимание на наличие проявлений панцитопении у близких родственников (родители, братья и сестры и т.д.)

4. Объективное обследование – представляет собой поэтапную оценку состояния основных органов с систем, а так же выявления стигм дисэмбриогенеза при подозрении на семейный анамнез заболевания.

Кожа и ее придатки, слизистые: бледность кожи и слизистых (анемические проявления), желтушность кожи и слизистых (патология печени, гемолитический компонент при В12-дефицитной анемии), пузырьковые высыпания на коже (вирусные инфекции), инфильтраты в коже, часто с некрозом в центре (лейкемиды, очаги септикопиемических отсеков), васкулитные изменения и/или снижение эластичности кожи (системные заболевания соединительной ткани), петехиальные, синячковые кровоизлияния, кровоточивость слизистых: носовые, десневые кровотечения, конъюнктивальные кровоизлияния и кровоизлияния в склеры, менометроррагии, кровоточивость травмированных тканей (тромбоцитопения, проявления коагулопатии на фоне тяжелой инфекции, солидной опухоли, острого лейкоза), экскориации (проявление кожного зуда на фоне лимфомы Ходжкина, системных заболеваний соединительной ткани)

Костно-суставная и мышечная система: генерализованные костные боли и локальные костные боли, например, при сдавлении грудной клетки (метастатическое поражение костей скелета, острые лейкозы), суставные боли с характеристикой длительности, времени возникновения, симметричности вовлечения суставов и количества вовлеченных суставов, а так же наличие деформации суставов и признаков воспаления (системные заболевания соединительной ткани, инфекционный мононуклеоз, другие вирусные инфекции), мышечные боли, миастенические проявления (системные заболевания соединительной ткани, вирусные инфекции, проявления фуникулярного миелоза при В12-дефицитной анемии, паранеопластические проявления на фоне солидных опухолей, лимфом и острых лейкозов, проявления интоксикации на фоне сепсиса)

Лимфатическая система: наличие лимфаденопатии, характеристика генерализованности, размеров увеличенных лимфоузлов, признаков воспалительной реакции в самих лимфоузлах и окружающих тканях, спаянность с окружающими тканями, болезненность, проявления вовлеченности лимфоидных органов, в том числе Вальдеерова кольца (лимфомы, лейкозы, вирусные инфекции, бактериальные инфекции, в том числе туберкулез).

Нервная система: головокружения, головная боль, снижение памяти, быстрая умственная утомляемость, снижение внимания, быстроты реакции (проявления анемического синдрома), периферические невриты, нарушение координации, атаксия, потеря ощущения положения тела в пространстве, спазмы и ригидность мышц конечностей (проявления фуникулярного миелоза на фоне В12-дефицитной анемии), любые очаговые и менингеальные проявления (нейролейкоз, вирусное или бактериальное поражение ЦНС, в том числе туберкулезный менингит, кровоизлияния в головной мозг и субдуральные кровоизлияния на фоне тромбоцитопении), нарушения сознания разной степени выраженности, галлюцинаторный синдром (наркотическая, алкогольная интоксикация, печеночная энцефалопатия, интоксикационный синдром на фоне сепсиса, особенно обусловленного грамотрицательными возбудителями)

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, аритмии, гипотония, в том числе ортостатическая, появление или нарастание проявлений стенокардии, отека легкого на фоне усугубления проявлений хронической сердечной недостаточности (анемический синдром), врожденные пороки сердца (проявление конституциональной апластической анемии)

Дыхательная система: тахипное, одышка (проявления анемического синдрома), кровохарканье (проявление тромбоцитопении, поражение легочной ткани на фоне инфекции, солидной опухоли)

Желудочно-кишечный тракт: глоссит с гиперемией слизистой языка, гипертрофией сосочков (В12-дефицитная анемия), гиперпластический гингивит (острый лейкоз), стоматит, хейлит (проявление нейтропении, вирусной инфекции), поносы (проявление нейтропении, радиационного поражения, токсического воздействия алкоголя, инфекции вирусной и бактериальной), гепатомегалия с характеристикой плотности и ровности края печени, болезненности при пальпации (патология печени, миелофиброз, острые лейкозы, лимфомы, метастатическое поражение печени солидной опухолью), спленомегалия с характеристикой плотности, болезненности при пальпации, степени увеличения (цирроз печени с явлениями портальной гипертензии и спленомегалии, миелофиброз, острый лейкоз, лимфома, вирусные и бактериальные инфекции, в том числе сепсис)

Мочеполовая система: гематурия и геморрагический цистит (проявление тромбоцитопении, вирусной инфекции, туберкулезного поражения), патология развития почечно-лоханочной и мочевыводящей системы: эктопия, удвоение почек, одна почка, сращение почек, стенозы мочеточников (проявления конституциональной апластической анемии), орхит, эпидидимит (проявление вирусного поражения, специфической инфильтрации на фоне лейкоза).

Тяжелая нейтропения может сопровождаться инфекционными осложнениями, преимущественно бактериальными и грибковыми (фебрильная лихорадка без уточненного очага инфекции, сепсис, пневмония, инфекции мягких тканей, ЛОР-органов, стоматит и т.д.).

При физикальном осмотре пациентов с панцитопенией следует обращать внимание на наличие стигм дисэмбриогенеза, табл 2.

Таблица 2. Стигмы дисэмбриогенеза

Локализация	Проявления
Шея	Короткая, отсутствие, крыловидные складки
Туловище	Короткое, длинное, короткие ключицы, воронкообразная грудная клетка, «куриная» грудь, короткая грудина, полимастия, асимметрия сосков
Кожа, волосы	Гипертрихоз, пятна кофейного цвета, обесцвеченная, «шагреньевая» кожа, очаговая диспигментация, высокий или низкий рост волос
Голова, лицо	Макро-, микро-, долихо-, окси-, скафо-, цебоцефальный череп, плоский затылок, лоб низкий, узкий, широкий, плоский профиль лица, вдавленная переносица, поперечная складка на лбу, низкое стояние век, резко выраженные надбровные дуги, искривление спинки носа или перегородки носа, раздвоенный или скошенный подбородок, микро-, макростомия, микро-, макроглотия, гипертелоризм, прогнатизм
Глаза	Микро-, макрофтальм, колобома радужки, макро-, микрокорнея, гетерохромия радужки, косой разрез глаз, эпикантус
Рот, язык, зубы	Зубы с бороздками, с лунками, аномалии прикуса, сверхкомплектные зубы, шиловидные резцы, пилообразные зубы, рост зубов вовнутрь, борозда на альвеолярных отростках, небо короткое, готическое, узкое, сводчатое, зубы редкие, окрашенные, протрузия языка, раздвоенный кончик языка, укороченная уздечка, складчатый язык
Уши	Низкое, высокое расположение, «зверинные», асимметрия, микро-, макроотия, приращенная мочка, мясистые ушные раковины, отсутствие мочки
Позвоночник, ребра	Дополнительные ребра, сколиоз, сакрализация L5 или дорзализация Th7, сращение позвонков
Конечности	Арахно-, клино-, кампто-, олиго-, поли-, брахидактилия, широкие, короткие кисти, поперечная ладонная борозда, сандалевидная щель, симфалангия, захождение пальцев, плоскостопие
Живот, гениталии	Асимметрия в строении мышц живота, неправильное расположение пупка, недоразвитость половых губ, мошонки.

5. На основании жалоб, анамнеза и объективного исследования формулируется представление о пациенте и выставляется предварительный диагноз, в котором синдромально указываются клинические проявления панцитопении, поскольку она является вторичным процессом и рассматривается как осложнение различных заболеваний.

Например: Генерализованная вирусная инфекция: острый тонзиллит, гепатоспленомегалия, полиаденит. Осложнения: анемический синдром, геморрагический синдром (петехиальные кожные проявления, носовые, десневые кровотечения)

6. Наметить план обследования пациента.

Диагностический комплекс при первичном обследовании больного с подозрением на панцитопению:

- ✓ Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов (не менее 3 последовательных исследований).
- ✓ Концентрация витамина В12, фолиевой кислоты, ферритина в сыворотке крови.
- ✓ Биохимический анализ крови (общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, щелочная фосфатаза, ЛДГ, триглицериды, креатинин, мочевины, мочевая кислота).
- ✓ Коагулограмма (АПТВ, МНО, фибриноген, протромбиновый индекс)
- ✓ Общий анализ мочи + гемосидерин (гемосидеринурия – признак внутрисосудистого гемолиза при ПНГ).
- ✓ Посевы крови на высоте лихорадки (трехкратно), посевы со слизистой ротовой полости, мочи, отделяемого раневых поверхностей
- ✓ Маркеры вирусных инфекций (гепатиты А, В, С, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ).
- ✓ Антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA), антиядерные антитела (АНА), ревматоидный фактор для исключения СКВ, ревматоидного артрита.
- ✓ Трепанобиопсия [методика выполнения, приложение 1], гистологическое исследование костного мозга (билатеральная трепанобиопсия при подозрении на лимфому, метастазы солидной опухоли или гранулематозный процесс, консультация препаратов в референс-лаборатории).
- ✓ Пункция костного мозга [методика выполнения, приложения 2], подсчет миелограммы, забор костного мозга для цитогенетического исследования, проточной цитометрии, посевов, ПЦР-тестирования (целесообразно исследование миелограммы из 2-3 точек).
- ✓ Эксцизионная биопсия лимфоузла при подозрении на лимфопролиферативное заболевание, метастазы солидной опухоли неизвестной локализации
- ✓ Тестирование длины теломер (Flow-FISH) – при наличии семейного анамнеза АА, МДС.
- ✓ Тест на ломкость хромосом с дизепоксибутаном, митомицином С (всем больным до 40 лет) для исключения анемии Фанкони.
- ✓ Исследование экспрессии GPI-связанных белков (CD55, CD59) на гранулоцитах и эритроцитах (проточная цитометрия). Позволяет исключить ПНГ.
- ✓ Определение аутоантител к лейкоцитам, тромбоцитам, прямая и непрямая проба Кумбса (при подозрении на гемолитический компонент анемии)
- ✓ Проточная цитометрия мононуклеаров костного мозга (CD3, 4/DR, 19, 16, 34/38) для исключения гемобластоза.
- ✓ Иммуногистохимическое исследование тканей (трепанобиоптата костного мозга, лимфоузла) для исключения злокачественных заболеваний кроветворной ткани (лимфомы, лейкозы) и метастазов солидных опухолей
- ✓ УЗИ брюшной полости (спленомегалия, проявления портальной гипертензии, аномалии развития и положения почек и других органов).
- ✓ Эхокардиография (исключение врожденных пороков сердца, очагов инфекции)

✓ Рентгенография, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза, позитронно-эмиссионная томография (исключение инфекционных очагов, лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей).

✓ Скintiграфия костей скелета, печени, селезенки (исключение метастатического поражения)

7. Оценить имеющиеся лабораторные данные

8. Оценить имеющиеся результаты инструментального обследования

9. Составить окончательное суждение о пациенте с развернутым клиническим диагнозом, проведением при необходимости дифференциального диагноза, обоснование лечебных процедур и прогноза.

Пример развернутого клинического диагноза:

Основной: Инфекционный мононуклеоз: острый тонзиллит, гепатоспленомегалия, полиаденит. Тяжелое течение

Осложнения: Панцитопения (анемия 3 степени, нейтропения 3 степени, тромбоцитопения 4 степени). Анемический синдром. Геморрагический синдром (петехиальные кожные проявления, носовые, десневые кровотечения)

Дифференциальный диагноз:

Дифференциальная диагностика панцитопений проводится, прежде всего, между заболеваниями крови: В12 и фолиеводефицитной анемией (мегалобластные анемии), приобретенной апластической анемией (АА), пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), конституциональными апластическими анемиями (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), миелодиспластическим синдромом (МДС), гипоклеточными вариантами острого миелоидного (ОМЛ), в первую очередь острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ), злокачественными лимфомами с вовлечением костного мозга, идиопатическим миелофиброзом, а так же гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.

Панцитопении могут встречаться при различных вирусных инфекциях и заболеваниях соединительной ткани (СКВ, эозинофильный фасциит, в том числе проявления панцитопении на фоне синдрома Фелти), первичных иммунодефицитах, метастазах солидных опухолей в костный мозг.

Тяжелые панцитопении с аплазией кроветворения могут наблюдаться при радиационных поражениях, а также являться осложнениями лекарственной терапии.

Транзиторная панцитопения может сопровождать острые проявления **вирусной инфекции** или быть следствием перенесенной вирусной инфекции, продолжаясь в течение 2-3 недель (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция). Физикально у пациентов может определяться генерализованная лимфоаденопатия (лимфоузлы чаще мелкие, безболезненные, неспаивающиеся с окружающими тканями, регионы их наибольшего увеличения часто специфичны для «детских» вирусных инфекций, может выявляться незначительная

гепатоспленомегалия, при пальпации органы имеют мягкоэластическую консистенцию, может быть умеренная болезненность) **Бактериальные возбудители** (стафилококки, микобактерии туберкулеза, бруцеллез), сепсис любой этиологии могут также вызывать панцитопению. Некоторые **паразитарные инфекции**, такие как лейшманиоз, малярия могут сопровождаться панцитопенией. В постановке диагноза важная роль отводится правильному сбору эпидемиологического анамнеза, проведению ПЦР и иммунологической диагностике вирусных инфекций, а так же культуральных исследований посевов отделяемого зева, носа, мочи и крови при подозрении на бактериальные инфекции.

Панцитопения наблюдается у 50-60% больных с **ВИЧ-инфекцией**, обычно в сочетании с гиперклеточным костным мозгом и нарушением созревания на уровне миелоидных клеток-предшественников. Изолированная длительная тромбоцитопения также может быть одним из первых лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции. Следует обратить внимание, что на момент проявления панцитопении у пациентов с ВИЧ-инфекцией достаточно часто выявляются выраженные симптомы интоксикации (фебрильная лихорадка, профузная ночная потливость, прогрессирующая потеря веса), может отмечаться зачастую выраженная лимфоаденопатия, причем пальпаторно увеличенные лимфоузлы могут иметь характеристики, скорее соответствующие опухолевому поражению (плотные, спаянные с окружающими тканями, безболезненные). При проведении биопсии лимфоузла в случае ВИЧ-инфекции может выявляться только реактивная гиперплазия (исключение составляют ВИЧ-ассоциированные лимфомы), что не соответствует тяжести состояния пациента. В этой связи у пациентов с впервые выявленной панцитопенией обязательным является проведение диагностических тестов с целью исключения ВИЧ-инфекции.

Развитие панцитопении после **приема лекарств**. Механизм развития панцитопении может быть связан с непосредственным поражением костного мозга (цитостатические химиотерапевтические препараты) и иммуноопосредованным повреждением клеток-предшественников гемопоэза по типу идиосинкразии. После отмены соответствующего лекарства показатели крови возвращаются к норме через несколько дней.

Перечень лекарств, наиболее часто вызывающих панцитопению, включает фенотиазины, тиазиды, антитиреоидные препараты, антибиотики и сульфаниламиды, транквилизаторы, НПВС, колхицин, хлорамфеникол, противодиабетические, противоэпилептические средства, противомаларийные и противоревматические препараты. Наряду с лекарственными препаратами развитие панцитопении может быть связано с приемом психостимулятора 3,4-methylenedixymethamphetamine (Экстази).

Особое внимание следует обратить на скорость развития и характер начала заболевания. Постепенное развитие панцитопении с длительным отсутствием клинической симптоматики может наблюдаться **при В12-дефицитной и фолиеводефицитной анемиях**. Дефицит фолиевой кислоты часто связан с хроническим алкоголизмом. На дефицит витамина В12 может указывать анамнез предшествующих заболеваний – резекция желудка или тонкого кишечника, региональный илеит, целиакия. Соблюдение строгой вегетарианской диеты без витаминных добавок также способствует

развитию В12-дефицитной анемии. При физикальном обследовании пациентов с дефицитом В12 можно выявить сочетание гематологических и неврологических нарушений (периферические невриты, нарушение координации, атаксия, потеря ощущения положения тела в пространстве, спазмы и ригидность мышц конечностей), легкая иктеричность склер, глоссит (красный и блестящий язык). При фолиеводефицитном состоянии у пациентов отсутствуют проявления фуникулярного миелоза, однако, если причиной развития дефицита фолатов явился алкоголизм, могут выявляться неврологические нарушения, обусловленные алкогольной полинейропатией. Подтверждается диагноз на основании лабораторных исследований, а именно, общего анализа крови, результатов исследования миелограммы, исследования уровня витаминов в крови.

При мегалобластной анемии в ОАК обнаруживаются макроциты (MCV эритроцитов 100-130 fl) в сочетании с ретикулоцитопенией (норма 0,5-2%). При витаминной недостаточности у пациентов с тяжелой анемией (показатель гематокрита ниже 30%), продолжающейся в течение нескольких месяцев, MCV, как правило, превышает значения 120 fl. У больных с менее продолжительной или менее тяжелой анемией MCV близок к верхней границе нормы или немного превышает ее. В мазке крови отмечается эритроцитарный пойкилоцитоз (различная форма клеток), выявляются тельца Жолли, кольца Кебота, полисегментоядерные нейтрофилы (ядро состоит из 5-6 сегментов). В костном мозге определяется мегалобластоз (эритроидные клетки-предшественники). Выраженность мегалобластных морфологических изменений костного мозга зависит от тяжести и продолжительности анемии. Результаты определения концентрации витамина В12 (норма 100 нг/мл) и фолиевой кислоты (норма 3 нг/мл) в сыворотке часто подвергаются критике из-за значительных флюктуаций данных показателей и должны использоваться только в комплексной диагностике мегалобластных анемий. Следует отметить, что даже при доказанном снижении концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты выполнение аспирационной биопсии костного мозга является обязательной процедурой, так как дефицит этих витаминов может проявляться на фоне дебюта острого лейкоза, метастазов солидных опухолей в костный мозг, что само по себе может являться непосредственной причиной панцитопении у пациента.

При **приобретенной апластической анемии (АА)** глубина панцитопении может существенно варьировать. В отдельных случаях развитию панцитопении предшествует относительно короткий период, когда у больных может выявляться моно- или билинейная цитопения, например тромбоцито- и нейтропения, а уровень эритроцитов и гемоглобина еще может оставаться нормальным. Однако диагноз АА правомочен только при наличии критериальной панцитопении – наличием минимум двух из трех признаков: гемоглобин ≤ 100 г/л, тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $\leq 1,5 \times 10^9$ /л.

Клинически на момент дебюта заболевания у пациентов с АА чаще доминирует геморрагический синдром: спонтанные и провокационные петехии, геморрагии на кожных покровах и слизистых, реже – провокационные гематомы, десневые, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, в тяжелых случаях – геморрагии на глазном дне со снижением зрения, кровоизлияния в головной мозг, а так же различные инфекционные осложнения, чаще бактериальной природы (отиты, гаймориты,

бактериальные ангины, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей), анемический синдром может иметь разную степень выраженности и зависит от скорости снижения гемоглобина, возраста пациента и адаптационных способностей, в том числе на фоне наличия сопутствующих хронических заболеваний. Важно отметить, что туберкулез может являться одним из осложнений АА, но в редких случаях туберкулезное поражение костного мозга может имитировать изменения, напоминающие АА.

В нашей практике был случай диагностики диссеминированного туберкулеза с вовлечением костного мозга у 17-летнего больного с рецидивирующей в течение 1,5 лет умеренной панцитопенией. Наряду с панцитопенией отмечались длительные эпизоды субфебрилитета, эпизод геморрагического васкулита с вовлечением кожи и суставов и рецидивирующий орхитидидимит. Больной поучал повторные курсы антибиотиков и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). В связи с положительной туберкулиновой пробой больному обследовались фтизиатрами, признаков легочного туберкулеза выявлено не было, однако в течение 3 месяцев проводилось лечение тубазидом и ПАСК. Пациент обследовался гематологом по месту жительства. Общий анализ крови (ОАК): Гб 29 г/л, нейтрофилы $0,54 \times 10^9$ /л, тромбоциты 33×10^9 /л, в костном мозге – признаки гипоплазии кроветворения. Больному был поставлен диагноз апластической анемии, проводились трансфузии эритроцитов, в течение месяца – иммуносупрессивная терапия циклоспорином А. При обследовании в нашей клинике у пациента сохранялась панцитопения, отмечалось наличие стойкой моноцитопении (0-1%). В контрольном трепанобиоптате костного мозга на фоне неравномерного кроветворения с участками гипоплазии выявлены 2 типичные гранулемы с формированием казеоза. Дальнейшая противотуберкулезная терапия привела к нормализации показателей крови. Данный случай демонстрирует объективные сложности диагностики туберкулезного поражения костного мозга при отсутствии других типичных проявлений данного заболевания.

Анемия при АА, как правило, носит нормоцитарный характер с уровнем MCV в пределах 80-100 fl. У части больных может выявляться умеренный макроцитоз. Относительное количество ретикулоцитов, подсчитанных в мазке крови, снижено или нормальное, однако скорректированный по гематокриту или гемоглобину показатель и абсолютное значение ретикулоцитов всегда снижены (менее 40×10^9 /л при подсчете в мазке или менее 60×10^9 /л при подсчете на проточном анализаторе).

Степень нейтропении варьирует от умеренной ($1,0-1,5 \times 10^9$ /л) при нетяжелой АА (НТАА) до очень глубокой $< 0,5 \times 10^9$ /л при тяжелой АА (ТАА) и $< 0,2 \times 10^9$ /л при сверхтяжелой АА (СТАА).

Для АА не характерны диспластические изменения нейтрофилов, в частности псевдопельгеровская аномалия. Абсолютная моноцитопения часто определяется при АА, но их полное отсутствие должно настораживать в отношении волосатоклеточного лейкоза. Уровень тромбоцитов при АА обычно не превышает $70-100 \times 10^9$ /л, а в случаях ТАА и СТАА – ниже 20×10^9 /л.

Цитологическое исследование пунктата костного мозга с подсчетом миелограммы в первую очередь направлено на исключение других возможных причин панцитопений.

Как правило, пунктаты костного мозга характеризуются низкой клеточностью. Следует подчеркнуть, что исследование миелограммы дает очень незначительное и зачастую неверное представление об общей клеточности костного мозга, поскольку аспират может быть получен из остаточных участков с нормальной или даже повышенной клеточностью.

В миелограмме при АА обычно выявляется относительный лимфоцитоз, иногда умеренный плазмацитоз, сужение эритроцитарного и гранулоцитарного ряда, резкое снижение количества или полное отсутствие мегакариоцитов, в ряде случаев – признаки дизэритропоэза. При АА не выявляется повышение количества бластных клеток в костном мозге или дисплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда. Специфических изменений миелограммы, характерных только для АА, не существует и ее исследование позволяет исключить другие причины панцитопении (острого лейкоза, МДС, В12-дефицитной анемии), но не подтвердить или отвергнуть диагноз АА.

Ключевым диагностическим исследованием, абсолютно показанным при подозрении на АА, является трепанобиопсия костного мозга. Уже при макроскопической оценке в тяжелых случаях обнаруживается необычный желтовато-белый цвет трепанобиоптата, хотя во многих случаях вследствие кровоизлияний он сохраняет обычную окраску. При гистологическом исследовании выявляется резкое сокращение площади кроветворной ткани (1-30%) с преобладанием в ней клеток лимфоцитарного ряда. В основном, пазухи костного мозга заполнены жировой тканью. Часто выявляются отек, кровоизлияния, участки гиперплазии ретикулярных клеток. При этом не обнаруживается фиброз костного мозга (дифференциальная диагностика с идиопатическим миелофиброзом) или инфильтрация атипичными клетками (при метастазах солидных опухолей в костный мозг).

Указание в анамнезе на гемоглобинурию (выделение темной, иногда черного цвета, мочи) в сочетании с тромботическими осложнениями и жалобами на абдоминальные боли, спазмы пищевода, выраженную слабость, лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза может свидетельствовать в пользу пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). При этом необходимо отметить, что на момент диагностики ПНГ указание на гемоглобинурию в анамнезе удается выявить только у 25-30% больных. В этой связи тестирование на наличие клона **пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ)** необходимо проводить пациентам с неясными цитопениями (в том числе – с панцитопенией), при наличии эпизодов гемоглобинурии в анамнезе, тромбозах с необычной локализацией, наличии эпизодов дисфагии или абдоминальных болей в сочетании с признаками внутрисосудистого гемолиза, а также у всех больных АА и МДС низкого риска.

Современная диагностика ПНГ основана на выявлении популяций клеток крови с дефицитом экспрессии гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря и GPI-связанных белков (CD59, CD55 и др.), защищающих мембраны клеток от комплемента. У пациентов с ПНГ выявляются различные мутации PIGA гена, кодирующего синтез GPI якоря. Для диагностики ПНГ с помощью высокоразрешающей проточной цитометрии определяют экспрессию не менее 2-х GPI-связанных белков на гранулоцитах, эритроцитах и моноцитах крови. Кроме того, для тестирования гранулоцитов используется реактив FLAER (меченый флюоресцентной меткой аэролизин, который специфически

связывается непосредственно с GPI якорем). Все нормальные клетки являются позитивными (связываются с FLAER) , все клетки с фенотипом ПНГ являются FLAER-негативными.

Выявление при физикальном обследовании пациентов с панцитопенией различных стигм дисэмбриогенеза, врожденных пороков развития и недостаточности функции внутренних органов (почки, сердце, легкие, поджелудочная железа и т.д.) в подавляющем большинстве случаев может свидетельствовать в пользу конституциональных апластических анемий, при этом важно отметить, что диагностика этих заболеваний не всегда происходит в детском возрасте.

При **конституциональной апластической анемии Фанкони** характерно выявление различных аномалий пигментации кожи (генерализованная гиперпигментация, пятна типа «кофе с молоком»), различных пороков развития (врожденные пороки сердца, патология развития почек и мочевыводящих путей) и минорных стигм костной системы. Диагноз конституциональной анемии Фанкони верифицируется на основании положительного тестирования на ломкость хромосом: тест с диэпоксидбутаном (ДЭБ) или митомицином С. Диагноз анемии Фанкони достаточно часто устанавливается не только у детей, но и взрослых больных, в том числе при отсутствии классических кожных симптомов и аномалий развития. В связи с этим проведение ДЭБ - теста рекомендуется всем больным с аплазией кроветворения до 40 лет вне зависимости от наличия или отсутствия клинических маркеров анемии Фанкони.

В нашей клинике диагноз анемии Фанкони был поставлен 15-летней пациентке с впервые выявленной панцитопенией, минорной аномалией развития пятых пальцев кистей, наличием пятен «кофе с молоком» на коже грудной клетки. В трепанобиоптате выявлена аплазия костного мозга (площадь кроветворной ткани < 20%), умеренная дисплазия эритроидного ростка гемопоэза. Диагноз верифицирован на основании положительного ДЭБ - теста (313 разрывов хромосом на 50 метафаз, в среднем 6,26 разрывов на клетку. Спонтанный уровень: 0,08 разрывов на клетку).

Конституциональная апластическая анемия может быть ассоциирована также с **врожденным дискератозом**. В пользу данного диагноза свидетельствует типичная клиническая картина: нарушение пигментации кожи, дистрофия ногтевых пластинок, лейкоплакия, реже – отставание в умственном развитии, поражение легких, низкий рост. Средний возраст больных составляет 7 лет (от 6 месяцев до 26 лет), панцитопения в 80% случаев выявляется до 20 летнего возраста. Несмотря на классическую клиническую картину, диагноз врожденного дискератоза почти всегда устанавливается поздно. У пациентов с признаками врожденного дискератоза проводится исследование мутации гена TERC и гена DKC1. В настоящее время диагноз может быть установлен на генетическом уровне у 40% пациентов. Гены (DKC1 и TERC), мутирующие при двух подтипах дискератоза, оба кодируют компоненты теломеразного комплекса и заболевание сейчас рассматривается главным образом как дефект теломеразной функции.

Еще одним вариант врожденной патологии сопровождающейся развитием панцитопении является **синдром Швахмана-Даймонда**. Синдром Швахмана-Даймонда — врожденное состояние, которое характеризуется панкреатической недостаточностью

(преимущественно липазной) на фоне гипоплазии поджелудочной железы, гематологическими сдвигами, в ряде случаев панцитопенией, задержкой роста, умственного развития, костными аномалиями (метафизарная дисплазия). Наследование аутосомно-рецессивное, бывают спорадические случаи. Методом молекулярной диагностики выявляется мутация в гене SBDS расположенном в длинном плече 7 хромосомы. В результате этой мутации нарушается функция рибосом и формирование веретена деления в клетках. Клиническая картина полиморфна и зависит от преобладающего синдрома. В случае доминирования панкреатической недостаточности заболевание проявляется жирным стулом и гипотрофией различной степени выраженности, что требует заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов. Прогноз заболевания определяется в большей степени выраженностью гематологических сдвигов, особенно нейтропении, и, как следствие, частотой инфекционных осложнений. В гемограмме нейтропения, обычно глубокая, менее 0,5 в мкл; в 70% случаев тромбоцитопения, редко макроцитарная анемия. В костном мозге – гипоплазия, нарушение созревания нейтрофилов, выявляются аномалии стромы.

Панцитопения - одно из возможных проявлений **миелодиспластического синдрома (МДС)**, регистрируется приблизительно в 10-15% всех случаев первичной диагностики МДС. Для МДС характерно: бластемия или бластоз костного мозга >5%, наличие аномалий кариотипа (редко может выявляться и при типичной АА), наличие более 15% кольцевидных сидеробластов, мультилинейная дисплазия костного мозга (микромегакариоциты, псевдопельгеровская аномалия нейтрофилов), атипичная локализация миелокариоцитов в костном мозге, часто панцитопения в анализе крови сочетается с нормальной клеточностью костного мозга, а в случае ее снижения клеточность костного мозга обычно составляет не ниже 10-30% от возрастной нормы (<10% более характерно для АА), могут быть слабо выраженные проявления ретикулиновый фиброз костного мозга (более характерно для миелофиброза). Кроме того, для АА характерно снижение в костном мозге количества костномозговых гемопозитических предшественников (CD34+ клеток), при МДС количество CD34+ клеток нормальное или повышено. Необходимо также отметить, что МДС чаще встречается в пожилом возрасте.

Идиопатический миелофиброз, как правило, сочетается с панцитопенией и спленомегалией. Выявление спленомегалии, ретикулинового и коллагенового миелофиброза костного мозга (по данным трепанобиопсии), мутации гена JAK2 позволяет подтвердить данный диагноз.

Следует помнить, что дебют острого лейкоза, может проявляться панцитопенией. Чаще в этом случае диагностируется **острый лимфобластный лейкоз**, причем частота дебюта ОЛЛ с панцитопенией в детской популяции достаточно высока и составляет 1-2% от всех случаев ОЛЛ. При этом панцитопения может значительно опережать (на 3-9 месяцев) развитие клинической и морфологической картины развернутого ОЛЛ.

Среди миелобластных лейкозов наиболее часто проявления цитопении на момент дебюта заболевания выявляются при **остром промиелоцитарном лейкозе**, помимо панцитопении для этого варианта острого лейкоза характерны выраженные проявления ДВС-синдрома, что обусловлено особенностями биологии опухолевых клеток

Для острого лейкоза характерно сочетание синдромов недостаточности костного мозга и признаков специфического поражения. Тяжесть состояния больного может быть обусловлена выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом, легко провоцируемым самыми незначительными воздействиями — трением одежды, легкими ушибами; могут отмечаться носовые кровотечения, кровотечения из десен, менометроррагии, кровотечения из мочевыводящих путей, возможно развитие угрожающих жизни осложнений — кровоизлияний в головной мозг и желудочно-кишечных кровотечений; инфекционные осложнения чаще имеют бактериальное происхождение ([ангина](#), [стоматит](#), [остеомиелиты](#) челюстно-лицевой области в случае наличия очагов инфекций зубов и десен, [пневмония](#), [бронхит](#), [абсцессы](#), [флегмоны](#), [сепсис](#)), грибковые и вирусные инфекции встречаются реже. Гиперпластический синдром может проявляться увеличением размеров лимфатических узлов, селезенки, печени, лейкомидами на коже (приподнимающиеся над поверхностью кожи образования мягкой или плотной консистенции, часто с изъязвлениями в центре), гиперпластическими гангивитами, орхитами, нейролейкозом (очаговое поражение ЦНС или диффузное поражение менингеальных оболочек).

Ключевым моментом в подобных ситуациях является повторное морфологическое исследование костного мозга (для острого лейкоза характерно повышение количества бластных клеток в костном мозге $\geq 20\%$).

Волосатокеточный лейкоз (ВКЛ) остается одним из заболеваний, при которых нередки диагностические ошибки при проведении дифференциального диагноза синдрома панцитопении и гипердиагностика АА.

Мы наблюдали 2-х больных ВКЛ (мужчины в возрасте 36 и 44 лет) с первичным ошибочным диагнозом тяжелая апластическая анемия (ТАА). В обоих случаях диагноз был пересмотрен на основании типичной цитологической и гистологической картины, иммунофенотипирования, а также выявления умеренной спленомегалии (критерий исключения АА). После проведения курса лечения кладрибином были достигнуты полные ремиссии, которые продолжаются в течение 5 и 7 лет.

При проведении дифференциального диагноза следует учитывать следующие признаки, характерные для ВКЛ: моноцитопения, выявление атипичных лимфоидных клеток (с выростами цитоплазмы, напоминающими волоски) в периферической крови и костном мозге, интерстициальная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками и ретикулиновый фиброз в трепанобиоптате, иммунофенотип опухолевых клеток CD20+CD11c+CD25+CD103+CD5-CD10-CD23-, положительная реакция на тартрат-резистентную кислую фосфатазу (TRAP), спленомегалия. Важно учитывать, что спленомегалия при ВКЛ может быть очень умеренной и даже не обнаруживаться у 30-40% больных.

Важно отметить, что панцитопения в 3-5% случаев может являться единственным проявлением злокачественной лимфомы (чаще лимфомы Ходжкина, лимфомы из больших гранулярных лимфоцитов, реже других неходжкинских лимфом) с поражением костного мозга. Единственным способом подтверждения диагноза в данном случае является выполнение трепанобиопсии (билатеральной), с тщательным

морфологическим, иммуногистохимического исследования, а в ряде случаев молекулярно-генетическим тестированием на клональность. Все же чаще течение лимфом сопровождается лимфопролиферативным синдромом (лимфоаденопатия периферических лимфоузлов, лимфоузлов средостения, абдоминальных лимфоузлов, спленомегалия, гепатомегалия), возможным наличием проявлений опухолевой интоксикации.

С вероятностью от 2 до 5% причиной развития панцитопении может служить наличие у пациента **множественной миеломы**. Чаще при этом заболевании в анализе крови выявляют изолированную анемию (нормохромная, нормоцитарная) и лишь на поздних стадиях при отсутствии своевременной диагностики у пациентов может отмечаться панцитопения от умеренной до глубокой. Клинически у пациентов часто отмечаются костные боли (жалобы на упорную, необъяснимую боль в спине), обусловленные поражением плоских костей скелета с формированием очагов или патологических переломов, симптомы сдавления спинного мозга или его корешков, нарушение функции почек, напоминающее по своим проявлениям течение хронической болезни почек, проявления синдрома гипервязкости крови (особенно актуально, поскольку заболевание чаще манифестирует в пожилом возрасте, и, следовательно, возможно ухудшение течения ишемической болезни сердца, дисциркуляторной энцефалопатии), рецидивирующие или хронические бактериальные инфекции. Лабораторно у пациентов выявляется повышение уровня общего белка, М-градиент (парапротеин – продукт секреции плазматических клеток при множественной миеломе) в протеинограмме или выявление повышенного содержания моноклонального парапротеина методом иммунофиксации в сыворотке крови, а так же повышение уровня иммуноглобулина А или G (более 30г/л и 50г/л соответственно), возможно развитие гиперкальциемии (обусловлено остеодеструкцией), при наличии миеломной нефропатии (поражение почек при множественной миеломе) отмечается разной степени выраженности повышение уровня креатинина и мочевины. В моче у пациентов выявляется протеинурия от умеренной до массивной, при электрофорезе белков мочи или иммунофиксации так же подтверждается его моноклональность. Рентгенологически у пациентов могут выявляться очаги остеодеструкций в плоских костях скелета (свод черепа, ребра, позвоночник, кости таза), а так же патологические переломы. Диагностическим критерием при выполнении аспирационной биопсии костного мозга является обнаружение более 10% плазматических клеток. **Миелома Бенс-Джонса** имеет следующие особенности: плазматические клетки секретируют только легкие цепи иммуноглобулинов, следовательно, у пациентов нет повышения уровня общего белка крови, но при этом отмечается выраженная протеинурия, приводящая к быстрому нарушению функции почек и развитию почечной недостаточности. Лабораторно определяется белок Бенс-Джонса в моче. В остальном ее клинические и лабораторные проявления такие же

Панцитопения в сочетании с потерей веса, болевым синдромом, в том числе костными болями, субфебрилитетом, общей слабостью, возможно, сочетающиеся с явлениями миастении так же может быть связана с **метастазами солидных опухолей в костный мозг**. Наиболее часто метастазирование в кости отмечается при раке предстательной железы, опухолях яичек, яичников, раке легких, желудка и молочной железы. При этом нужно отметить, что в большом проценте случаев размеры первичной опухоли могут быть незначительны, что затрудняет верификацию первичного очага

поражения. Выполнение билатеральной трепанобиопсии в ряде случаев позволяет выявить метастатическое поражение, дополнительную диагностическую ценность в данном случае представляет выполнение сцинтиграфии костей скелета. Целесообразно определение онкомаркеров, а так же инструментальный поиск очага первичного поражения с применением рентгенологических, эндоскопических методов исследования.

Панцитопения - частое проявление **болезни Коновалова-Вильсона**, заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлено мутацией в гене АТР7В, расположенном в длинном плече 13 хромосомы. Результатом данной мутации у пациентов является нарушение транспорта меди в желчь и включение ее в церулоплазмин, в результате происходит отложение меди в ткани печени, церулоплазмин продолжает вырабатываться, но будучи не связанным с медью быстро разрушается в кровотоке. Когда меди в печени становится больше, чем белков ее связывающих, происходит окислительное повреждение с развитием воспаления ткани печени, быстрым исходом в фиброз и цирроз. Выделение из печени меди, не связанной с церулоплазмином приводит к ее отложению во всех тканях, особенно в глазах (кольца Кайзера-Флейшера), почках (почечный тубулярный некроз), головном мозге (гиперкинезы, повышенный мышечный тонус, эпилептические припадки, дизартрия, параличи, нарушение поведения – аффективные состояния, слабоумие). Кроме того для пациентов характерно наличие желтовато-коричневой пигментации кожи, суставных болей, профузной потливости, остеопороза. Лабораторно выявляют: снижение уровня церулоплазмينا (менее 1 мкмоль/л), снижение уровня меди сыворотки (менее 9,4 мкмоль/л), повышение уровня экскреции меди в суточной моче (более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки)

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз угрожающее жизни состояние, обусловленное неконтролируемой гипервоспалительной реакцией. Пусковым механизмом чаще всего являются инфекции (чаще вирусные), опухоли, системные заболевания соединительной ткани, метаболические заболевания. Клинически помимо синдрома панцитопении у пациентов выявляется немотивированная фебрильная лихорадка (выше 38,5⁰С более 7 дней), гепатоспленомегалия (селезенка более 3х см из-под реберной дуги) с быстрым нарастанием проявлений печеночной недостаточности, возможна лимфоаденопатия, достаточно часто выявляются неврологические нарушения, напоминающие симптомы течения хронического энцефалита (гиперкинезы, эпилептические припадки, атрофические параличи, симптомы поражения двигательных ядер тройничного и бульбарной группы черепно-мозговых нервов). Диагностически значимыми являются следующие лабораторные изменения: повышение уровня триглицеридов (более 2ммоль/л), ферритина (более 500мкг/л), снижение уровня фибриногена (менее 1,5г/л), повышение в крови α-цепей растворимого рецептора интерлейкина 2 (более 2500пкг/мл) и снижение или отсутствие активности НК-клеток. Кроме того, как проявление нарастающего нарушения функции печени у пациентов выявляется прогрессирующее увеличение следующих лабораторных показателей - билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ЛДГ. Помимо этого при выполнении аспирационной биопсии и трепанобиопсии костного мозга может выявляться фагоцитоз макрофагами клеток костного мозга при отсутствии признаков злокачественного поражения. Причины развития данного синдрома обусловлены нарушением механизмов клеточной цитотоксичности, развитием неконтролируемой активации иммунной системы,

гиперцитокинемии и аномальной негативной регуляции иммунного ответа. Развитие данного синдрома в сочетании с несвоевременной диагностикой характеризуется высокой смертностью более 90%.

Проявления панцитопении возможны и при **системных заболеваниях соединительной ткани**. В типичных случаях, например при развернутых клинических проявлениях **системной красной волчанки**, диагностика может не представлять затруднений. Однако, необходимо помнить о том, что умеренно выраженная панцитопения может быть единственным клиническим проявлением данного заболевания, иногда сочетаясь с неспецифическим слабо выраженными симптомами (слабость, снижение работоспособности, повышенное выпадение волос). В этой связи у всех пациентов с явлениями немотивированной панцитопении необходимо проводить иммунологический скрининг с определением антител к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA), антинуклеарных антитела (АНА). **Синдром Фелти** - симптомокомплекс, характеризующийся панцитопенией, спленомегалией, возникновением пигментных пятен на коже конечностей, явлениями полиартрита и увеличения лимфоузлов. Представляет собой форму ревматоидного артрита (РА) у взрослых. Частота его развития составляет 1-5% больных РА. Причина панцитопении при синдроме Фелти обусловлена с одной стороны явлениями гиперспленизма с другой аутоантител к клеткам крови. Диагностика не представляет сложностей при адекватном иммунологическом и клиническом подтверждении ревматоидного артрита, кроме того, важно учесть тот факт, что проявления синдрома Фелти обычно регистрируются у пациентов с анамнезом заболевания не менее 10 лет.

Развитие панцитопении, как проявление **гиперспленизма** на фоне цирроза, возможно при выявлении соответствующих клинических данных: гепатомегалия (плотная увеличенная печень, заостренный край печени), спленомегалия, асцит, желтуха (с преобладанием прямого билирубина), расширение подкожных коллатеральных вен брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода, геморроидальных вен, гинекомастия, УЗ признаки портальной гипертензии. Диагностическую ценность представляет проведение фибротеста, а так же, при наличии возможности, выполнения пункционной биопсии печени (в том числе при подозрении на аутоиммунное поражение печени). Дополнительную информацию может дать сбор анамнеза (злоупотребление алкоголем), воздействие некоторых антибиотиков, парацетамола, психотропных препаратов, а так же лабораторное выявление хронических гепатитов В и С.

Среди редких причин развития панцитопении и гипоплазии костного мозга может быть **нервная анорексия или длительное голодание**. Диагноз может не вызвать особых затруднений при типичных физикальных данных. В этих случаях в трепанобиоптате наряду со снижением клеточности костного мозга наблюдается утрата жировых клеток и выявление желатинозной субстанции (признак тяжелой дегенерации и атрофии костного мозга).

Панцитопения может быть одним из проявлений редко встречающейся **посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)**. Посттрансфузионная РТПХ развивается через 7-14 дней после трансфузии и сопровождается генерализованной эритемой кожи, папулезной сыпью, эпидермолизом,

диареей, гипербилирубинемией, аплазией кроветворения, тяжелыми инфекциями. Летальность составляет 98-100%. Посттрансфузионная РТПХ чаще развивается у иммунокомпрометированных пациентов после переливания препаратов крови от донора, гомозиготного по гаплотипу HLA, по которому сам реципиент является гетерозиготой. Это сочетание способствует кратковременному приживлению Т-лимфоцитов донора, находящихся в препарате крови, и развитию иммунологической реакции против органов и тканей реципиента.

Особенности терапии пациентов с панцитопенией:

Разрешение панцитопении возможно на фоне адекватного лечения заболевания, лежащего в ее основе. Однако в ряде случаев успех терапии основного заболевания зависит от грамотности сопроводительной терапии пациента с панцитопенией, позволяющей снизить риски фатальных осложнений, основными из которых являются неконтролируемая инфекция и кровотечение, а так же обеспечить безопасность диагностических и лечебных манипуляций.

Особенности сопроводительной терапии:

- запрещены внутримышечные инъекции вследствие высокого риска развития флегмон и межмышечных гематом (нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$)
- употребление термически обработанной пищи комнатной температуры с исключением продуктов питания с потенциально высоким риском микробной контаминации [консервы, молочные продукты, сырые овощи и фрукты] (нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), пища комнатной температуры с минимальной возможностью механической травматизации слизистой (тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$)
- контроль за соблюдением пациентом личной гигиены: ежедневный гигиенический душ, подмывания с использованием антибактериального мыла после каждого акта дефекации, обработка ротовой полости растворами антисептиков (нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$)
- использование таблетированных препаратов неселективной деконтаминации кишечника и профилактики инфекций: метронидазол, ацикловир, бисептол, флюканазол (нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) в случае, если выявленная нейтропения имеет затяжной характер и ее причина не связана с предшествующим приемом лекарств, в т.ч. бисептола
- выполнение посевов крови на фоне каждого подъема температуры выше $38,0^{\circ}\text{C}$ (нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$)
- терапия бактериальных инфекционных осложнений **внутривенным** назначением антибактериальных препаратов широкого спектра (эмпирически сульперазон или цефалоспорины 3,4 поколения) или препаратами по чувствительности возбудителя в максимальных суточных дозах
- обязательное введение антипиретиков (НПВС, предпочтительно парацетамол) при каждом подъеме температуры выше 38°C , что предотвращает избыточное потребление тромбоцитов, если имеется их снижение

Показания к трансфузии эритроцитсодержащих гемокомпонентов (хроническая анемия):

- гемоглобин менее 80г/л и/или наличие проявлений анемического синдрома, а так же продолжающееся или возможное кровотечение
- гемоглобин 90-100г/л в сочетании с симптомами сердечной или дыхательной недостаточности, в том числе усугубления течения ишемической болезни сердца, дисциркуляторной энцефалопатии

Исключение в ряде случаев составляет анемия, обусловленная В12-дефицитным состоянием, так как на фоне назначения витамина В12 ожидается быстрое восстановление уровня гемоглобина, в этом случае необходимо по возможности воздержаться от трансфузий эритроцитарной массы, т.к. не смотря на адекватное обследование доноров сохраняется риск заражения гепатитами В и С, а так же возможно развитие гемолитических осложнений в ответ на трансфузию у данной категории пациентов.

Показания к трансфузии тромбоконцентрата:

- тромбоциты менее $5,0 \times 10^9$ /л у пациентов без инфекции
- тромбоциты менее $20,0 \times 10^9$ /л у пациентов с инфекцией
- тромбоциты менее $30,0 \times 10^9$ /л у пациентов при наличии кровоизлияний в слизистые и перед катетеризацией центральных вен
- тромбоциты менее $50,0 \times 10^9$ /л перед планируемым оперативным вмешательством

Показания к использованию рекомбинантных гемопоэтических факторов роста

В настоящее время существуют лекарственные препараты, способные стимулировать пролиферацию и созревание гранулоцитов (ленограстим, филграстим), сочетано гранулоцитов и макрофагов (молграмостим), эритроцитов (эритропоэтин альфа, бета, омега) и тромбоцитов (ромиплостим, элтромбопаг). Помимо препаратов короткого действия, требующих ежедневного назначения, в настоящее время появились пегилированные препараты, при однократном введении которых эффект сохраняется от 7 до 10 дней (пегилированный Г-КСФ – неуластим, пегилированный эритропоэтин - дарбэпоэтин). Их назначение пациентам с панцитопенией должно проводиться после предварительной консультации гематолога, так как в ряде случаев может спровоцировать темпы роста злокачественных заболеваний системы крови, а так же приводить к различным осложнениям.

Показания к назначению эритропоэтина при панцитопении: доза 150МЕ/кг 3 раза в неделю, возможна эскалация дозы до 300МЕ/кг 3 раза в неделю. Введение подкожное, реже внутривенное.

- анемия на фоне химио- и лучевой терапии у онкологических больных;
- анемия вследствие радиационных поражений;
- анемия при ВИЧ-инфекции, вызванная применением зидовудина;

- анемия ЭПО-зависимая (в т.ч. при ревматоидном артрите и немиелоидных опухолях);
- с целью сокращения зависимости от трансфузий эритроцитарной массы у пожилых пациентов с миелодиспластическим синдромом и сублейкемическим миелозом, в случае невозможности проведения активной терапии основного заболевания

Показания к назначению гранулоцитарных и гранулоцитарно-макрофагальных факторов:
доза препарата 5мкг/кг 1 раз в сутки, возможна эскалация дозы до 10мкг/кг 1 раза в сутки.
Введение препарата подкожное, реже внутривенное

- острый иммунный агранулоцитоз
- предполагаемая длительность нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней у пациентов на фоне применения миелосупрессивных препаратов (не цитостатиков), например зиновудин, ганцикловир
- у пациентов с наследственными заболеваниями и нейтрофилами менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (например, синдром Швахмана-Даймонда)
- нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов на фоне назначения цитостатиков при наличии тяжелых инфекционных осложнений (особенно грибкового поражения, сепсис неконтролируемый адекватной антибактериальной терапией)

Показания к назначению агонистов рецептора тромбопоэтина: представляют собой новую группу препаратов, показания к назначению которой в настоящий момент только разрабатываются. Эффективно используется у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (при резистентности или невозможности терапии глюкокортикостероидами и/или спленэктомии), хроническим гепатитом С на фоне терапии препаратами интерферона, а так же с исходом в цирроз печени и явлениями гиперспленизма, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе на фоне тромбоцитопении, ассоциированной с приемом зиновудина. Другие показания к назначению препарата разрабатываются (миелодиспластический синдром, трансплантация костного мозга и др.)
Доза ромиплостима 1мкг/кг 1 раза в неделю, возможная поэтапная эскалация дозы до 10мкг/кг 1 раза в неделю, введение подкожное. Доза элтромбопага 50мг/сут per os, возможна эскалация до 75мг/сут

Тестовый контроль исходного уровня знания студентов:

1. Укажите правильный ответ:

Панцитопения это:

- 1) Сочетание лимфопении и нейтропении
- 2) Сочетание анемии, нейтропении, тромбоцитопении

2. Выберите несколько правильных ответов:

Критериями анемии являются:

- 1) Снижение уровня гемоглобина у мужчин менее 100г/л
- 2) Снижение уровня гемоглобина у женщин менее 90г/л
- 3) Снижение уровня гемоглобина у женщин менее 120г/л
- 4) Снижение уровня гемоглобина у мужчин менее 130г/л

3. Укажите правильный ответ:

Норма тромбоцитов в клиническом анализе крови взрослого человека:

- 1) $150 - 400 \times 10^9/\text{л}$
- 2) $130 - 380 \times 10^{12}/\text{л}$
- 3) $130 - 380 \times 10^9/\text{л}$
- 4) $180-650 \times 10^9/\text{л}$

4. Выберите несколько правильных ответов:

Панцитопения может являться синдромом, сопровождающим течение:

- 1) Болезнь Коновалова-Вильсона
- 2) Анемия Фанкони
- 3) Болезнь Гурлера
- 4) Наследственный дискератоз

5. Выберите правильные утверждения:

У пациентов с тяжелой панцитопенией запрещено:

- 1) Выполнение внутримышечных инъекций
- 2) Проведение гемокомпонентной терапии
- 3) Проведение инвазивных исследований без гемокомпонентной поддержки
- 4) Назначение антибактериальной терапии
- 5) Введение гемопоэтических факторов роста без верификации причины панцитопении

6. Выберите правильные ответы:

Трепанобиопсия костного мозга:

- 1) Выполняется из заднего бугра подвздошной кости
- 2) Материал костного мозга, получаемый в результате процедуры подлежит цитологическому исследованию
- 3) Материал костного мозга, получаемый в результате процедуры подлежит гистологическому исследованию
- 4) Является калечащей процедурой с высоким риском летального исхода и может использоваться только в исключительных случаях

7. Укажите правильный ответ:

Приобретенная апластическая анемия:

- 1) Заболевание, обусловленное дефицитом витамина В6
- 2) Клинически проявляется изолированной анемией на фоне аплазии эритроидного ростка
- 3) Диагноз апластической анемии правомочен только при наличии критерияльной панцитопении – наличием минимум двух из трех признаков: гемоглобин ≤ 100 г/л, тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $\leq 1,5 \times 10^9$ /л.
- 4) Является заболеванием, сопровождающимся 100% летальностью и не имеющим методов терапии

8. Выберите правильные ответы:

Панцитопения при остром лейкозе:

- 1) Чаще встречается в дебюте острого лимфобластного лейкоза у детей и при остром промиелоцитарном лейкозе
- 2) Является диагностическим критерием
- 3) Обусловлена вытеснением предшественников гемопоэза из костного мозга на фоне бластной трансформации
- 4) Приводит к развитию инфекционных, геморрагических осложнений и проявлениям анемического синдрома

9. Выберите правильные ответы:

Для В12-дефицитной анемии характерны следующие клинико-лабораторные проявления:

- 1) Анемия носит макроцитарный, гиперхромный характер
- 2) Повышение уровня ретикулоцитов в анализе крови
- 3) Панцитопения
- 4) Гюнтеровский глоссит
- 5) Фуникулярный миелоз

10. Выберите правильные ответы:

При выявлении тяжелой панцитопении необходимо:

- 1) При уровне нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л до установления причины, провести трансфузию донорской лейкоцитарной массы для уменьшения риска инфекционных осложнений
- 2) Избегать внутримышечных инъекций
- 3) Контролировать соблюдение пациентом соблюдения гигиенических правил (обработка ротовой полости, перианальной области, гигиенический душ)
- 4) Ввести ограничения диеты, исключив молочные продукты, консервы, сырые овощи и фрукты

Вопросы тестового рейтинг-контроля студентов:

1. Выберите один правильный ответ:

Нейтропения 4 степени констатируется при уровне нейтрофилов:

- 1) менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$
- 2) менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$
- 3) менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$
- 4) менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

2. Выберите несколько правильных ответов:

Показания к трансфузии тромбоконцентрата имеются при:

- 1) тромбоциты менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов без инфекции
- 2) тромбоциты менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с инфекцией
- 3) тромбоциты менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов при наличии кровоизлияний в слизистые и перед катетеризацией центральных вен
- 4) тромбоциты менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ перед планируемым оперативным вмешательством

3. Выберите один правильный ответ:

Сочетание панцитопении с множественными стигмами дисэмбриогенеза характерно для:

- 1) Миелодиспластического синдрома
- 2) Острого лимфобластного лейкоза
- 3) Конституциональной апластической анемии
- 4) В12-дефицитной анемии

4. Выберите несколько правильных ответов:

К клиническим проявлениям синдрома Швахмана-Даймонда относятся:

- 1) метафизарная дисплазия
- 2) панцитопения
- 3) стеаторея
- 4) рестриктивные нарушения функции легких
- 5) гипоплазия поджелудочной железы

5. Выберите несколько правильных ответов:

Сочетание панцитопении и спленомегалии характерно для:

- 1) Идиопатического миелофиброза
- 2) Острого промиелоцитарного лейкоза
- 3) Синдрома Фелти
- 4) Вторичного гемофагоцитарного лифогистиоцитоза
- 5) Волосатоклеточного лейкоза
- 6) Приобретенной апластической анемии

6. Выберите правильные утверждения:

- 1) Для фолиеводефицитной анемии характерны проявления фуникулярного миелоза

- 2) При гистологическом исследовании трепанобиоптата пациентов с идиопатическим миелофиброзом выявляются признаки ретикулинового и коллагенового фиброза
 - 3) Единственным методом постановки диагноза приобретенной апластической анемии является цитологическое исследование аспирата костного мозга
 - 4) Развитие врожденного дискератоза обусловлено мутацией в генах TERC и DKC1, что приводит к дефекту теломеразной функции
7. Выберите несколько правильных ответов:
К диагностическим лабораторным критериям вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза относят:
- 1) уровень триглицеридов более 2ммоль/л
 - 2) уровень общего белка сыворотки более 80г/л
 - 3) наличие М-градиента при электрофорезе белков сыворотки
 - 4) уровень ферритина более 500мкг/л
 - 5) уровень фибриногена менее 1,5г/л
 - 6) повышение в крови α -цепей растворимого рецептора IL-2 (более 2500пкг/мл)
8. Выберите один правильный ответ:
Для пароксизмальной ночной гемоглобинурии не характерно:
- 1) дефицит экспрессии GPI- якоря и GPI -связанных белков на поверхности клеток
 - 2) внутрисосудистый гемолиз
 - 3) внутриклеточный гемолиз
 - 4) тромботические осложнения
9. Выберите несколько правильных ответов
К лекарственным препаратам наиболее часто приводящим к развитию панцитопении относят:
- 1) Цитостатики
 - 2) НПВС
 - 3) Сульфаниламиды
 - 4) Хлорамфеникол
 - 5) Витамины группы В
10. Выберите несколько правильных ответов:
Болезнь Коновалова-Вильсона является:
- 1) Врожденным заболеванием, обусловленным недостаточностью экзогенной функции поджелудочной железы
 - 2) Приобретенным заболеванием, обусловленным свинцовой интоксикацией
 - 3) Врожденным заболеванием, обусловленным нарушением метаболизма меди
 - 4) Приобретенным заболеванием, обусловленным снижением защиты клеток от комплемент опосредованного лизиса

Ответы на тесты исходного уровня:

№ вопроса	№ ответа	№ вопроса	№ ответа
1	2	6	1,3
2	3,4	7	3
3	1	8	1,3,4
4	1,2,4	9	1,3,4,5
5	1,3,5	10	2,3,4

Ответы на тесты рейтинг-контроля:

№ вопроса	№ ответа	№ вопроса	№ ответа
1	4	6	2,4
2	2,3,4	7	1,4,5,6
3	3	8	3
4	1,2,3,5	9	1,2,3,4
5	1,3,4,5	10	3

Ситуационная задача 1:

Мужчина 58 лет госпитализирован в стационар с приступом загрудинных болей давящего характера с иррадиацией в левую руку, возникших на фоне физического напряжения (бежал за автобусом), ранее подобных жалоб не было. При сборе анамнеза установлено, что в течение последнего года отмечает появление и нарастание общей слабости, снижение работоспособности, появление одышки при физической нагрузке, которые нарастают. В течение последних трех месяцев стал отмечать появление кровоточивости десен во время чистки зубов. Весь период находился под наблюдением терапевта в поликлинике по месту жительства. В течение последнего года определялась анемия, по поводу которой получал препараты железа и витамин В12 – без эффекта. Данные предыдущих анализов крови предоставить не может. При сборе анамнеза сопутствующей хронической патологии не выявлено, инфекционный анамнез спокойный, профессиональных вредностей нет

При физикальном осмотре: нормостеник, питание достаточное. Температура 36,7⁰С. Кожные покровы, конъюнктивы бледные, единичные петехиальные геморрагии в местах трения одежды, периферические лимфоузлы не увеличены, отеки стоп, нижней трети голени. Слизистая ротовой полости и зева чистая, бледная, единичные геморрагии на слизистой щек по линии смыкания зубов. Пульс 100 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 110/60 мм.рт.ст. Тоны сердца приглушены, систолический дующий шум на верхушке и в точке Боткина-Эрба. ЧДД 20 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень – нижний край на уровне реберной дуги, мягко-эластической консистенции, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча желтая. Стул коричневого цвета, оформленный, без патологических примесей. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

На ЭКГ выполненной бригадой скорой помощи – признаки ишемии миокарда передне-перегородочной области. Врачом скорой помощи повторно двухкратно назначался нитроглицерин с положительным эффектом в виде купирования болевого синдрома.

На ЭКГ снятой в приемном покое – признаков острой ишемии миокарда нет. Маркеры острого повреждения миокарда отрицательны.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 69 г/л; эритроцитов $2,4 \times 10^{12}$ /л; MCV 86 фл; тромбоциты 42×10^9 /л; лейкоциты $2,8 \times 10^9$ /л; бласты 2%; п/я 3%; с/я 40%; мон 9%; лимф 42%, э-6%. СОЭ 40мм/час, ретикулоциты 1%, нормоциты 5:200. В биохимическом анализе крови: общий белок 62г/л, белковые фракции, электролиты в пределах нормы, общий билирубин 12мкмоль/л (соотношение фракций билирубина в пределах нормы), ЛДГ 165Ед/л, другие показатели функции печени и почек в пределах нормы

Госпитализирован в кардиологическое отделение для дообследования и подбора терапии ишемической болезни сердца

ВОПРОСЫ:

1. Каков наиболее вероятный диагноз, лежащий в основе панцитопении?
2. Дифференциальный диагноз и план обследования.
3. Тактика сопроводительной терапии пациента в связи с выявленной панцитопенией

КОММЕНТАРИИ:

1. Миелодиспластический синдром
2. Дифференциальный диагноз с острым лейкозом, метастазами солидной опухоли в костный мозг, план обследования должен быть составлен в соответствии с доминирующими проявлениями панцитопении (анемический синдром)
3. Акцент сопроводительной терапии должен быть сделан на трансфузии гемокомпонентов

При составлении представления о пациенте необходимо обратить внимание на то, что явления панцитопении, по крайней мере, анемии, развивались у пациента длительно (в течение года получал терапию препаратами витамина В12 и железом). Таким образом, дефицитные состояния исключаются, может рассматриваться вопрос о дефиците фолиевой кислоты (маловероятен в связи с нормоцитарным, нормохромным характером анемии). Обязательными тестами с точки зрения эпидемиологии у пациентов с панцитопенией должны быть HBSAg, At к геп.С и тест на ВИЧ-инфекцию.

Второй важный момент – наличие нормоцитов в анализе крови. Наиболее частые причины появления нормоцитов: кровотечение, гемолиз, наличие опухоли (в том числе опухоли кроветворной ткани). Исключить гемолиз позволяют следующие данные: нормальный уровень билирубина, ЛДГ, ретикулоцитов, отсутствие спленомегалии при физикальном осмотре, отсутствие изменения цвета мочи. Для исключения продолжающегося кровотечения (маловероятно в связи с длительным генезом анемии, отсутствием повышения уровня ретикулоцитов) необходима консультация хирурга. Принципиальным является выполнение ФГДС. Любые

инвазивные манипуляции, сопровождающиеся физическим и/или эмоциональным напряжением у данного пациента, могут быть выполнены только после купирования проявлений анемического синдрома (слабость, снижение работоспособности, одышка при физической нагрузке, манифестация ишемической болезни сердца и явлений сердечной недостаточности – отеки стоп, нижней трети голеней). Таким образом, для продолжения диагностического поиска крайне важно проводить гемокomпонентную терапию – трансфузию эритроцитарной взвеси, дополнительно при оформлении требования на гемокomпоненты целесообразно оформить запрос в трансфузиологическую службу на выполнение прямой и непрямой пробы Кумбса.

После купирования проявлений анемического синдрома и подбора терапии ишемической болезни сердца можно продолжить диагностический поиск с целью исключения кровотечения и/или солидной опухоли (ФГДС, ФКС, УЗИ брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, PSA входит в стандарт обследования пациентов, выполнение других онкомаркеров должно иметь индивидуальные клинические показания при отсутствии других причин панцитопении и веском подозрении на опухоль). Онкообследование должно быть выполнено, даже в случае подозрения на миелодиспластический синдром, так как минимальные диспластические изменения костного могут быть следствием реакции на опухоль.

С целью исключения онкогематологической патологии выполняются аспирационная биопсия костного мозга с забором материала на цитогенетическое исследование и трепанобиопсия. При миелодисплазии костный мозг будет нормо- или гиперклеточным с признаками дисплазии в ростках кроветворения более 10%, может отмечаться повышение уровня бластов, не превышающее 20%. При повышении уровня бластов более 20% констатируется острый лейкоз. В случае гипоклеточного варианта МДС клеточность костного мозга редко бывает менее 10-30% от возрастной нормы и, кроме того, всегда присутствуют признаки дисплазии по основным росткам кроветворения (в отличие от апластической анемии). При цитогенетическом исследовании у пациента с миелодиспластическим синдромом могут выявляться клональные цитогенетические изменения.

Особенности сопроводительной терапии пациента: учитывая длительный характер цитопении, снижение числа нейтрофилов до 2 степени нейтропении ($1,2 \times 10^9/\text{л}$), отсутствие проявлений инфекции пациент не требует изоляции, введения ограничений диеты (пища со сниженным микробным числом) и антибиотикопрофилактики. Разумно сделать акцент на соблюдении правил личной гигиены (гигиенический душ, туалет перианальной области). Обязательная коррекция анемии трансфузиями эритроцитарной взвеси, целевой уровень гемоглобина выше 90г/л, а при сохранении проявлений анемического синдрома (особенно отсутствие адекватной компенсации проявлений ишемической болезни сердца) выше 100г/л. С учетом наличия тромбоцитопении 3 степени запрещены внутримышечные инъекции, в терапии ИБС не рекомендуется использовать дезагреганты, могут использоваться антикоагулянты, пища должна быть нейтральной комнатной температуры и минимизирующая возможное механическое повреждение слизистых. Показаний к трансфузиям тромбоконцентрата нет, только в случае необходимости оперативного вмешательства. Показания к назначению

гемопозитических факторов роста у данного пациента могут определяться только гематологом, после определения тактики терапии миелодиспластического синдрома, под наблюдение которого пациент должен быть переведен после подбора терапии кардиальной патологии.

Ситуационная задача 2:

Женщина 42 лет доставлена в стационар с явлениями фебрильной лихорадки до 39⁰С в течение последних трех дней, жалобами на резкую слабость, одышку и ощущение сердцебиения при минимальной физической нагрузке, появлением болезненности во рту, резко усиливающейся при приеме пищи, появлением спонтанных носовых кровотечений, десневых кровотечений при чистке зубов, высыпаний на коже голеней, в местах трения одежды.

При сборе анамнеза установлено, что в течение четырех лет страдает ревматоидным артритом, год назад начата терапия метотрексатом, на фоне которой была достигнута ремиссия заболевания (отсутствие признаков активности процесса по данным наблюдения ревматолога в течение последнего полугодия). В течение последних двух с половиной месяцев самостоятельно увеличила дозу метотрексата до 10мг/нед, так как решила, что есть ухудшение функции суставов. Врачебного контроля приема метотрексата в течение этого времени не было, анализ крови не выполнялся.

Физикально: номостеник, питание достаточное. В сознании, контактна, адекватна. Кожа и слизистая конъюнктивы бледные, кровоизлияния в конъюнктиву, петехиальные геморрагии на коже голеней, бедер, в местах трения одежды. Периферические лимфоузлы не увеличены. Слизистая рта, зева рыхлая, отечная с множественными эрозиями, покрытыми грязно-желтым налетом, геморрагии слизистой, кровоточивость десен. На момент осмотра признаков носового кровотечения нет. Минимальная деформация суставов кистей на фоне ревматоидного артрита, скованности суставов нет, признаков воспаления нет. Мышечная сила сохранена, атрофии и болезненности мышц нет. Пульс 115 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 115/60 мм.рт.ст. Тоны сердца приглушены, на верхушке и в точке Боткина-Эрба систолический, дующий шум. Эквивалентов стенокардии нет. ЧДД 18 в мин. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены по данным пальпации и перкуссии. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон, мочеиспускание свободное, моча желтая. Стула не было последние три дня. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 60 г/л; эритроцитов $2,0 \times 10^{12}$ /л; MCV 88 фл; тромбоциты 14×10^9 /л; лейкоциты $1,6 \times 10^9$ /л; с/я 46%; мон 6%; лимф 48%. СОЭ 58мм/час, ретикулоциты 1%. В биохимическом анализе крови: общий белок 62г/л, белковые фракции, электролиты в пределах нормы, общий билирубин 10мкмоль/л (соотношение фракций билирубина в пределах нормы), ЛДГ 230Ед/л, другие показатели функции печени и почек в пределах нормы, СРБ 80мг/л

Рентгенограмма органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Рентгенограмма придаточных пазух носа – уровней жидкости не выявлено. УЗИ брюшной полости – без патологии, гепатоспленомегалии нет.

Госпитализирована в общетерапевтическое отделение в диагнозом: панцитопения неясного генеза, лихорадка неясного генеза

ВОПРОСЫ:

1. Каков наиболее вероятный диагноз, лежащий в основе панцитопении?
2. Дифференциальный диагноз и план обследования?
3. Тактика сопроводительной терапии пациента в связи с выявленной панцитопенией?

КОММЕНТАРИИ:

1. Лекарственно-индуцированная панцитопения, ассоциированная с метотрексатом
2. Дифференциальный диагноз с острым лейкозом, фолиеводефицитной анемией, синдромом Фелти, апластической анемией, план обследования должен быть составлен с учетом наличия у пациентки тяжелой панцитопении с явлениями анемического синдрома, геморрагического синдрома, фебрильной лихорадки
3. Акцент сопроводительной терапии должен быть сделан на трансфузии гемокомпонентов, предотвращения развития фатальных инфекционных осложнений

Первичное представление о больной формируется исходя из наличия тяжелой панцитопении: анемии 4 степени с явлениями анемического синдрома, нейтропении 3 степени ($0,74 \times 10^9/\text{л}$), сопровождающейся фебрильной лихорадкой, мукозитом ротовой полости, тромбоцитопении 4 степени с явлениями геморрагического синдрома. Таким образом, синдром панцитопении является доминирующим и определяет состояние пациентки, врачебные действия должны быть в первую очередь направлены на устранение угрожающих жизни состояний (анемия, геморрагический синдром, предотвращение развития неконтролируемой инфекции), а после стабилизации состояния дальнейшее расширение диагностического поиска. Проводятся трансфузии эритроцитарной массы (целевой уровень гемоглобина более 80 г/л , в случае развития тяжелой инфекции более 90 г/л), тромбоконцентрата (целевой уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$, а при сохранении геморрагического синдрома более $30 \times 10^9/\text{л}$), назначение эмпирической антибактериальной терапии (сульперазон или цефалоспорины 3, 4 поколения в максимальной суточной дозе). Обязательное условие изоляция пациентки, соблюдение личной гигиены, прием пищи с минимальной микробной контаминацией, механическим и термическим щажением, запрещены внутримышечные инъекции (лимитирующий фактор – тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), обязательное введение НПВС (парацетамол) для предотвращения длительных подъемов температуры выше 38°C (снижение потребления тромбоцитов). Параллельно выполняются посевы крови на высоте лихорадки (желательно до назначения антибактериальной терапии), посевы со слизистой ротовой полости, посевы мочи. Прием метотрексата должен быть остановлен.

В первые сутки пребывания пациентки в стационаре должна быть выполнена аспирационная биопсия костного мозга, так как наиболее тяжелой причиной развития панцитопении может быть острый лейкоз (бласты более 20%). В случае панцитопении, ассоциированной с передозировкой метотрексата в аспирате будет выявлено снижение клеточности костного мозга, представлены все ростки кроветворения, депрессия всех основных ростков кроветворения с увеличением содержания жировых включений, могут быть черты мегалобластности (как признак сочетания с дефицитом фолиевой кислоты, часто отмечается при длительном или неконтролируемом приеме метотрексата, фолиевая кислота является антитоксом метотрексата при его передозировке). Дифференциальный диагноз с апластической анемией на данном этапе невозможен, может быть решен только ретроспективно при отсутствии восстановления гемопоэза после отмены метотрексата и адекватной терапии с сохранением гипоплазии костного мозга по данным трепанобиопсии. Против синдрома Фелти, который может быть причиной панцитопении у пациентов с ревматоидным артритом, свидетельствует короткий анамнез заболевания (менее 10 лет), отсутствие признаков активности ревматоидного артрита (по данным анализа представленной медицинской документации, оценки состояния суставов, дополнительных иммунологических тестов), отсутствие спленомегалии, периферической лимфоаденопатии, дополнительно могут быть выполнены тесты на определение аутоантител к лейкоцитам и тромбоцитам, а так же проба Кумбса, которые будут отрицательные. Вопрос выполнения ФГДС для исключения сопутствующей острой кровопотери не имеет однозначного решения, риск ФГДС высок в связи с наличием клинических проявлений мукозита ротовой полости (на фоне метотрексата), а, следовательно, высокой вероятности подобных изменений слизистой пищевода и желудка. Методы коагуляционной и тем более хирургической остановки возможного кровотечения, малоэффективны на фоне панцитопении и явлений мукозита слизистых. Несомненно, должна назначаться адекватная антисекреторная терапия (комбинация ингибиторов протонной помпы и блокаторов H₂-гистаминорецепторов), назначение антацидных препаратов. При отсутствии адекватного ответа на трансфузии эритроцитарной массы и продолжающееся снижение гемоглобина, а так же наличии клинических проявлений нарастающей острой кровопотери ФГДС выполняется по жизненным показаниям.

В случае подтверждения панцитопении, ассоциированной с передозировкой метотрексата, дополнительно назначается внутривенное введение лейковорина в дозе 10мг/м² (кальция фолиат, антитокс к метотрексату, в том числе способствует регенерации слизистых на фоне повреждения метотрексатом), для сокращения периода нейтропении могут назначаться гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) 5мкг/кг в виде ежедневных подкожных инъекций (лейкостим, нейпоген, граноцит). Разрешение цитопении ожидается в течение недели с момента отмены метотрексата и проведения адекватных лечебных мероприятий

Ситуационная задача 3

Мужчина 70 лет, госпитализирован в стационар с клиническими проявлениями восходящей инфекции мочевыводящих путей: в течение месяца отмечал учащенное, болезненное

мочеиспускание, лечился самостоятельно, принимал отвары толокнянки, брусники, В течение двух суток до госпитализации появилось ощущение тупых ноющих болей в поясничной области с обеих сторон, фебрильная лихорадка до 38,5⁰С с ознобом. Вызвал участкового терапевта, госпитализирован в стационар.

При дополнительном сборе анамнеза установлено, что в течение последнего полугодия беспокоят нарастающая слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при ходьбе, в положении сидя, заметил уменьшение роста.

При физикальном осмотре: в сознании, контактен, адекватен. Температура 38,8⁰С. Кожа и слизистые умеренно бледные, геморрагий нет, периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается болезненность при пальпации остистых отростков позвоночника в поясничной области, болезненность при надавливании на грудную клетку. Пульс 86 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 160/90 мм.рт.ст. Акцент II тона на аорте, шумов нет. ЧДД 16 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Поколачивание по поясничной области болезненно с обеих сторон. Мочеиспускание учащенное, болезненное, моча желтая. Стул оформленный, без патологических примесей. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В анализе крови гемоглобин 110 г/л; эритроцитов $3,18 \times 10^{12}$ /л; MCV 83 фл; MCH 28пг, Ret 1%, лейкоциты $3,2 \times 10^9$ /л; п/я-1%, с/я-20%, лф-70%, мон 7%, эоз 2%, тромбоциты 100×10^9 /л, СОЭ 78мм/час. В биохимическом анализе: общий белок 94г/л, М-градиент в γ -фракции, ЛДГ 670Ед/л, креатинин 1245мкмоль/л, мочевины 24 ммоль/л, мочевины 450мкмоль/л, при исследовании электролитного состава крови выявлено повышение уровня общего кальция до 3,5ммоль/л, иммуноглобулин G 70г/л, СРБ 65мг/л. Общий анализ мочи: УВ 1015, рН 5,0, белок 1,0г/л, лейкоциты 10-15 в п.зр, эритроц. неизмен. 5-6 в п.зр, ураты ++, слизь +++, бактерии +++

УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалии нет, расширение чашечно-лоханочной системы обеих почек, снижение толщины кортикального слоя, микролиты в просвете лоханок.

Рентгенография органов грудной клетки: без очаговых и инфильтративных изменений, средостение не увеличено, синусы свободны, очаги деструкции в ребрах. Рентгенография поясничного отдела позвоночника: патологический перелом L1-L2 с нарушением целостности замыкательных пластинок, очаги деструкции в нижнегрудных позвонках. Рентгенография костей свода черепа: множественные очаги деструкции

Миелограмма: плазматические клетки 32%

ВОПРОСЫ:

1. Каков наиболее вероятный диагноз, лежащий в основе панцитопении?
2. Дифференциальный диагноз остеодеструктивного синдрома?
3. Тактика сопроводительной терапии пациента в наличии угрожающих жизни состояний?

КОММЕНТАРИИ:

1. Множественная миелома, диффузно-очаговая форма, тип G, ШБ стадия. Миеломная нефропатия
2. Дифференциальный диагноз остеодеструктивного синдрома в первую очередь должен проводиться с метастазами солидных опухолей
3. Угрожающие жизни состояния: гиперкальциемия, острый пиелонефрит у пациента на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного множественной миеломой, явления почечной недостаточности, обусловленные миеломной нефропатией.

Множественная миелома не так часто на момент первичной постановки диагноза сопровождается панцитопенией, гораздо чаще выявляется изолированная анемия, которая носит нормохромный нормоцитарный характер и обусловлена с одной стороны вытеснением нормальных предшественников гемопоэза из костного мозга на фоне пролиферации плазматических клеток, с другой стороны может быть отнесена к железоперераспределительной анемии, часто сопровождающей течение многих онкологических заболеваний и обусловленная увеличением продукции ферритина, как острофазового белка, в ответ на воспалительную реакцию, сопровождающую течение опухоли. Генез панцитопении при множественной миеломе так же может быть обусловлен несколькими причинами: вытеснение нормальных предшественников гемопоэза, а так же выработка аутоантител к клеткам крови, на фоне избыточной продукции патологического иммуноглобулина плазматическими клетками. Вследствие этого панцитопения, чаще встречается у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания на момент постановки диагноза или у пациентов с резистентностью к проводимой терапии и прогрессией заболевания. Важным диагностическим критерием помимо биохимических изменений, наличия остеодеструкций является уровень плазматических клеток в костном мозге более 10%. В ряде случаев в аспирате костного мозга уровень плазматических клеток может быть ниже диагностического минимума и, кроме того, биохимические тесты (уровень общего белка, данные протеинограммы, уровень иммуноглобулина A, G) могут быть в пределах нормы или чуть повышены, при этом могут определяться очаги деструкций единичные или множественные в плоских костях скелета. В этом случае необходимо выполнять билатеральную трепанобиопсию или при наличии хорошо визуализируемых и легко доступных очагов прицельную биопсию очага поражения. Ценность данной манипуляции в том, что это позволит во многих случаях подтвердить диагноз множественной миеломы при очаговой типе поражения, возможно, выявит поражение костей при несекретирующей миеломе (отсутствие продукции миеломными клетками патологического иммуноглобулина) или плазмоцитоме, а так же позволит подтвердить метастазы солидной опухоли. Дополнительное иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с высокой степенью вероятности позволит верифицировать первичный очаг опухоли, что особенно важно, так как многие низкодифференцированные солидные опухоли при минимальных размерах первичного очага могут давать генерализованное метастатическое поражение костей скелета.

Диагностика множественной миеломы на поздних стадиях приводит к тому, что пациенты попадают в стационар с угрожающими жизни осложнениями заболевания. Высокая склонность к инфекциям, в основном бактериальным, наиболее частая локализация инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, гнойные гаймориты

(обусловлена ослаблением гуморальной защиты слизистых, а при инфекции мочевыводящих путей дополнительно постоянной протеинурией, являющейся питательной средой для микробной флоры). Терапия инфекционных осложнений должна проводиться антибактериальными препаратами широкого спектра действия с учетом предполагаемого возбудителя, коррекция должна проводиться по клиренсу креатинина (часто наличие явлений почечной недостаточности на фоне миеломной нефропатии), введение препаратов внутривенное. В рамках дополнительной сопроводительной терапии инфекции оправдано введение человеческого иммуноглобулина.

Возможное осложнение множественной миеломы при несвоевременной диагностике – гиперкальциемия. Состояние обусловлено синдромом остеолизиса на фоне пролиферации плазматических клеток и усугубляется при нарушении функции почек на фоне миеломной нефропатии. Самыми ранними симптомами гиперкальциемии, как правило, являются запор, потеря аппетита, тошнота, рвота и боли в животе. Почки могут вырабатывать избыточное количество мочи; поскольку из организма выводится жидкость, иногда развиваются симптомы обезвоживания. Очень тяжелая гиперкальциемия часто вызывает симптомы нарушения функции мозга: спутанность сознания, эмоциональные расстройства, бред, галлюцинации, слабость и кому. Возникает нарушение сердечного ритма; возможна смерть. В лечении гиперкальциемии у пациентов с множественной миеломой важно проведение адекватной инфузионной терапии с добавлением препаратов калия и петлевых диуретиков, введение бисфосфанатов (препаратов, используемых для лечение остеодеструктивного синдрома в том числе при множественной миеломе, в случае гиперкальциемии их лечебный эффект основан на способности связывать ионы кальция и избирательно задерживать их в костях), а так же проведение терапии дексаметазоном в дозе до 40мг/сут внутривенно (эффект основан не только на снижении поступления кальция из костной ткани, но и непосредственно воздействует на плазматические клетки, прерывая их механизмы аутокринной регуляции). В случаях тяжелой неконтролируемой гиперкальциемии, а так же в случае нарастания уремии на фоне миеломной нефропатии пациентам проводят сеансы перитонеального диализа, ультрафильтрации крови на аппаратах типа Prisma. В любом случае улучшение состояния пациента и полное устранение угрожающих жизни проявлений может быть достигнуто только на фоне начала специфической комбинированной химиотерапии множественной миеломы, поэтому при подтверждении диагноза после стабилизации состояния он должен быть переведен в гематологическое отделение.

Приложения:

Приложение 1: методика выполнения трепанобиопсии.

Инструмент для выполнения: Игла-троакара, толщина — 3 мм, внутренний диаметр — 2 мм, длина — до 15 см. Периферический конец иглы имеет подобие фрезы и спиралевидное очертание, благодаря чему игла приобретает способность при ее вращении срезать костную ткань. Составными частями иглы являются мандрен (стиллет с заостренным концом) который несколько выступает за свободный конец иглы и имеет пикообразную форму и рукоятка. Мандрен ввинчивается в нижний конец рукоятки и при проколе кортикального слоя надкостницы и фиксации иглы в костной структуре извлекается из иглы.

Манипуляция выполняется под местной анестезией 2% раствором новокаина или лидокаина. Положение пациента лежа на животе или сидя на столе спиной к врачу, колени приведены к груди (обычно для удобства пациента и придания нужной фиксированной позы просят обнять подушку, которая лежит на коленях). Прокол производят в гребень подвздошной кости, отступив 2—3 см кзади от ее передней верхней ости (задний бугор). Технически удобнее прокалывать левую подвздошную кость. Место прокола дезинфицируют растворами антисептиков. Перед введением иглы-троакара производят инфильтративную анестезию, послойно обезболивая кожу, подлежащие мягкие ткани и надкостницу. Проникнув иглой-троакаром в мягкие ткани, нащупывают концом заостренного мандрена место кости, где должен быть произведен прокол. Иглу вводят в костную ткань под некоторым давлением вращательными движениями. При появлении ощущения прочной фиксации иглы мандрен извлекают. Разъединив мандрен и ручку, последнюю вновь навинчивают на иглу, зафиксированную в кости. Производя вращательно-качательные движения по и против часовой стрелки, иглу с некоторым усилием вводят в спонгиозное вещество костной ткани. При этом пациент может ощущать боли умеренного характера иррадиирующие по задней поверхности ноги со стороны выполнения трепанобиопсии (не является признаком неадекватной анестезии). Периодически вставляя мандрен в просвет иглы, проверяют размеры костного столбика, находящегося в игле (по длине остающейся свободной части мандрена, которая упирается в ткань кости, находящейся в просвете иглы). После этого вращательным движением иглу извлекают. Цилиндрический столбик костной ткани, находящейся в игле, выталкивают мандреном из просвета иглы на предметное стекло, а оттуда переносят в банку с формалином и отправляют на гистологическое исследование. Из оставшегося на стекле, в игле и на мандрене костного мозга делают мазки, можно делать мазки-отпечатки самого трепанобиоптата. Чаще всего удается вырезать и извлечь кусочек костной ткани длиной от 10 до 40 мм

Приложение 2: методика выполнения аспирационной биопсии костного мозга.

Пункцию грудины по методу Аринкина производят при помощи иглы Кассирского, которая удобна и безопасна, так как имеет предохранительный щиток. Щиток-ограничитель может быть установлен на требуемую глубину проникновения в зависимости от толщины кожи и подкожной клетчатки и предохраняет от прокола задней пластинки грудины. Ориентировочная толщина грудины у каждого конкретного пациента приблизительно равна толщине ключицы в средней трети. Во время пункции грудины

больной лежит на спине. Выполняют инфильтративную анестезию кожи, подкожной клетчатки, надкостницы 2% раствором новокаина или лидокаина. Производят прокол рукоятки (уровень 2 межреберья) или тела грудины (уровень 3—4 ребра) по средней линии. Во избежание соскальзывания иглы в межреберье указательным и большим пальцами левой руки фиксируют края грудины в месте предполагаемого прокола, это позволяет так же натянуть кожу и облегчить прохождение иглы. Передняя стенка тела грудины тоньше и имеет ровную или слегка вогнутую поверхность, наиболее удобную для пункции. Кроме того, эта область костного мозга содержит большее количество клеток. Ориентиром попадания иглы в губчатое вещество является ощущение провала, возникающее в момент прохождения надкостницы. Вторым признаком правильности прокола – фиксированное стояние иглы. Далее извлекают мандрен из просвета иглы. Костный мозг забирают шприцем емкостью 10—20 мл. Для обеспечения требуемого вакуума предварительно удостоверяются, что шприц не пропускает воздуха. Еще одним признаком правильности выполнения манипуляции является возникновение тянущих болей в момент забора костного мозга, что обусловлено создаваемым разрежением в полости кости и сближением надкостниц.

Возможно также проведение аспирации костного мозга из передней и задней ости подвздошной кости. Можно пунктировать ребра и остистые отростки позвонков (удобнее — 3—4-й поясничные позвонки).

У детей существует опасность прокола грудины ввиду ее меньшей плотности и индивидуальных различий в толщине кости. Поэтому у детей, особенно у новорожденных и грудных, предпочтительно делать пункцию в верхней трети большеберцовой кости с внутренней стороны дистального эпифиза бедренной кости или пяточной кости.

Литература:

1. «Клиническая онкогематология» Руководство для врачей под редакцией М.А.Волковой., Москва, Медицина, 2007 г. 1115 с.
2. «Гематология» Руководство для врачей под редакцией Н.Н.Мамаева, Санкт-Петербург, Спецлит, 2011 г.617 с.
3. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. «Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение». Новосибирск, Наука, 2008 г., 236 с.
4. Новик А.А., Богданов А.Н. Руководство для врачей «Анемии от А до Я». Москва, Нева, 2004 г., 315с.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. «Сопроводительная терапия и контроль инфекции при гематологических и онкологических заболеваниях». Москва, Медпрактика-М, 2009 г., 447с.
6. Хоффбранд В., Петтит Дж. Атлас-справочник «Гематология». Москва, Практика, 2007 г., 406с
7. Мари Э. Вуд, Пол А. Банн «Секреты гематологии и онкологии». Москва, Бином, 1997 ,558 с.