Некоторые вопросы диагностики анемий

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики

Копылов Юрий Николаевич

WBC (количество лейкоцитов),
RBC (количество эритроцитов),
HGB (гемоглобин),
HCT (гематокрит),
MCV (средний корпускулярный объем эритроцита),
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците),
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах);
RDW (ширина распределения эритроцитов по объему),
PLT (количество тромбоцитов),
MPV (средний объем тромбоцитов),
PCT (тромбокрит).
PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему,

LYC (лимфоциты, *%* и содержание в *103* кл/мм*3*),
MON (моноциты, *%* и содержание в 10*3* кл/мм*3;*

GRA (гранулоциты, *%* и содержание в 10*3* кл/ мм*3*),

RESULTS

DATE:21/12/1995 TIME:10:36

RUN # : 5
SEQ.# : 5

PLT Flags :

WBC	:	6.4		$10^3/mm^3$
RBC	:	4.49		$10^6/mm^3$
HGB	:	14.3		g/dl
HCT	:	42.7		%
MCV	:	95		μm^3
MCH	:	31.9		pg
MCHC	:	33.6		g/dl
RDW	:	13.6		%
PLT	:	277		$10^3/mm^3$
MPV	:	7.8		μm^3
PCT	:	.216		%
PDW	:	20.9	H	%

WBC Flags :

DIFF		%	$10^3/mm^3$
LYM	:	38.2	2.5
MO	:	4.9	0.3
GRA	:	56.8	3.7

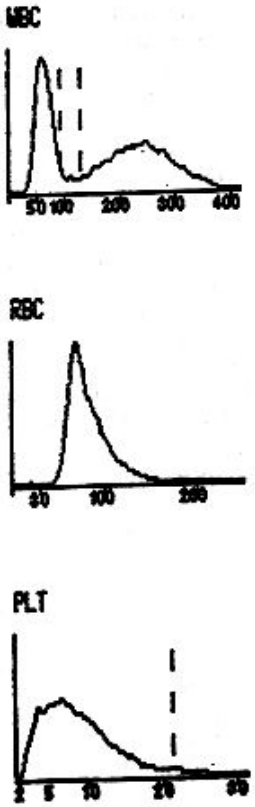


Рис. 7. Донор. Исходная кровь из пальца (COBAS MICROS, Roche))

Показатель	**Норма** (для взрослого человека)
WBC (количество лейкоцитов),	4-9 x 10^9 кл/л
RBC (количество эритроцитов),	4-5 x 10^{12} кл/л
HGB (гемоглобин),	12,5-17,0 г/дл
HCT (гематокрит),	45 – 55%
MCV (средний корпускулярный объем эритроцита),	**Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV)**, также как и средний объем эритроцитов, который получают расчетным путем (из гематокрита и количества эритроцитов), выражают в кубических микронах (мкм^3) или фемтолитрах (фл). В норме эти показатели почти полностью соответствуют друг другу и в среднем составляют 86-88 фл (80-95 фл). Для настройки приборов применяют специальные калибровочные микросферы, которые представляют собой стандартные частицы латекса, а также фиксированные эритроциты. Общепринятого стандарта для контроля MCV до настоящего времени нет. Гематокрит 1 мм^3 MCV= ---------- Число эритроцитов в 1 мм^3 (в норме составляет 86-88 мкм^3 (фл))
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците),	Результат выражают в пикограммах (пг), норма составляет 27-31 пг. Этот показатель характеризует среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците. Он аналогичен цветовому показателю, который входит в общий анализ крови и широко используется в клинике. На основе этих индексов анемии разделяют на нормо-, гипо- и гиперхромные. Гемоглобин (г/ 1.00 мл) x 10 MCH = ---------- Число эритроцитов (млн./мкл) (норма составляет 27-31 пг.)
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах);	Показывает концентрацию гемоглобина в среднем эритроците, т.е. соотношение содержания гемоглобина к объему клетки. Он отражает насыщение эритроцита гемоглобином и в норме составляет 30-37 г/дл. В отличие от среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) MCHC не зависит от среднего клеточного объема и является чувствительным тестом при нарушениях процессов гемоглобинообразования. Гемоглобин (г /дл) MCHC = ---------- x 100. Гематокрит (%) (в норме составляет 30-37 г/дл.)
RDW (ширина распределения эритроцитов по объему в %),	У здоровых людей этот показатель варьирует от 11,5% до 14,5%
PLT (количество тромбоцитов),	200 – 400 x 10^3 кл/мм^3
MPV (средний объем тромбоцитов),	В норме этот показатель варьирует от 7,4до 10,4 фл и имеет тенденцию к увеличению с возрастом: с 8,6 - 8,9 фл у детей 1- 5 лет до 9,5-10,6 фл у людей старше 70 лет.
PCT (тромбокрит).	Отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами. Он аналогичен гематокриту и выражается в процентах. В норме тромбокрит составляет 0,15-0,40%.
PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему,	В норме этот показатель составляет 10-20%.
LYM (лимфоциты, % и содержание в 10^3 кл/мм^3),	23-40%; 1,2–3,0 x 10^3 кл/мм^3
MON (моноциты, % и содержание в 10^3 кл/мм^3;	2-8%; 0,1 – 0,8 x 10^3 кл/мм^3
GRA (гранулоциты, % и содержание в 10^3 кл/ мм^3),	51-73%; 2,0 – 6,0 x 10^3 кл/мм^3

Возрастные нормы показателей концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов и гематокрита

Показатель, ед. измерения Лит. источник	Гемоглобин г/л (1)	 (2)	Эритроциты х 10^{12}/л (1)	 (2)	Гематокрит % (1)
Кровь					
из пуповины	135-200		3.9-5.5		42-60
1-3 дня	145-225	175-217	4.0-6.6	4.5-7.5	45-67
1 неделя	135-215	168-202	3.9-6.3	4.6-6.4	42-66
2 недели	125-205	163-200	3.6-6.2	4.7-6.1	39-63
1 месяц	100-180	140-217	3.0-5.4	3.5-5.1	31-55
2 месяца	90-140	103-158	2.7-4.9	3.9-4.8	28-42
3-6 месяцев	95-135	108-168	3.1-4.5	3.5-5.3	29-41
0,5-2 года	105-135	115-133	3.7-5.3	3.1-5.3	33-39
2-6 лет	115-135	123-143	3.9-5.3	4.3-5.1	34-40
6-12 лет	115-155	133-153	4.0-5.2	4.2-5.4	35-45
12-18 лет (м)	130-160		4.5-5.3		37-49
(ж)	120-160		4.1-5.1		36-46
18-49 лет (м)	135-175	130-160	4.5-5.9	4.0-5.5	40-48
(ж)	120-160	115-145	4.0-5.2	3.7-4.4	36-42

Эритроцитозы

Основные патогенетические группы	Клинические формы (ситуации)
Абсолютные эритроцитозы (обусловлены повышенной продукцией) - Первичный эритроцитоз	Эритремия
- Симптоматические эритроцитозы. а) вызванные гипоксией	Заболевания легких, врожденные "синие" пороки сердца, наличие аномальных гемоглобинов, пребывание на больших высотах, синдром Пиквика (ожирение)
б) вызванные повышенной продукцией эритропоэтина	Гипернефроидный рак, гидронефроз и поликистоз почек, стеноз почечной артерии, рак яичииков, ангиобластома мозжечка
в) связанные с избытком адренокортикостероидов или андрогенов	Синдром Кушинга, феохромоцитома, гиперальдостеронизм
Относительные эритроцитозы (вследствие гемоконцентрации)	Потеря жидкости организмом (потоотделение, рвота, понос, ожоги, прием диуретиков, алкоголизм), стресс
Смешанный эритроцитоз (вследствие сгущения крови и плацентарной трансфузии)	Физиологический эритроцитоз новорожденных

Wellcome Images

Анемия **- это снижение количества гемоглобина (НЬ) в единице объема крови, чаще всего при одновременном уменьшении числа эритроцитов в единице объема крови (или общего объема эритроцитов - Hct).**

Степень анемии устанавливают обычно по концентрации НЬ в единице объема крови (МСН), и по гематокриту (Hct); хотя в большинстве случаев при анемии уменьшается количество эритроцитов в единице объема крови, но при некоторых формах (при железодефицитной анемии и талассемии) оно может оставаться нормальным.

Термин «анемия» (anaemia) не отражает конкретную нозологическую форму - он определяет лишь патологическое состояние, диагностируемое по лабораторным критериям, и предполагает в дальнейшем диагностический поиск с целью выяснения ее этиологии, патогенеза, установления нозологической формы анемии.

Классификация анемий по этиологии и патогенезу

Постгеморрагические анемии	Анемии вследствие нарушения кроветворения	Гемолитические анемии
Острые	Железодефицитные	Экзоэритроцитарные
Хронические	B_{12}-, фолиеводефицитные	Эндоэритроцитарные
	Гипо-, апластические и метапластические	

Железодефицитная анемия является самым распространенным анемическим синдромом и составляет ***приблизительно 80% всех анемий*** (ВОЗ, 1970).

Дефицит железа той или иной степени имеется почти у 30% населения планеты (ВОЗ, 1998), причем скрытый его дефицит встречается в два раза чаще, чем железодефицитная анемия.

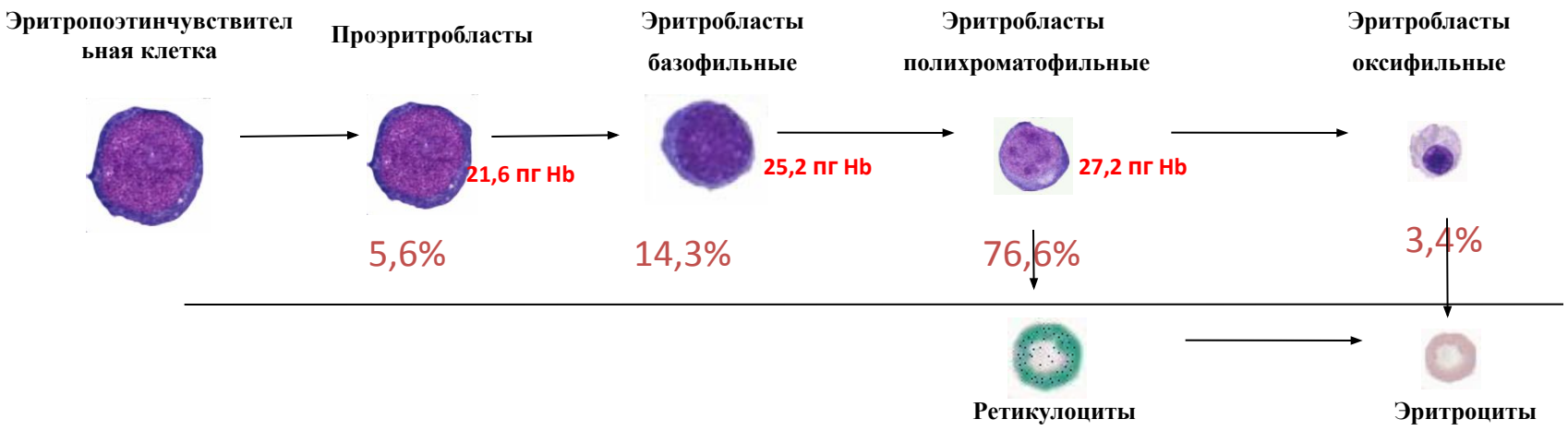
Количество людей с железодефицитной анемией в странах с более низким уровнем жизни и менее эффективной системой медицинской помощи значительно выше - около 50%.

В России распространенность ЖДА среди детей в разных регионах составляет от 30% до 40%.

По сводным статистикам разных стран, ***железодефицитные анемии*** отмечаются примерно у ***11% женщин детородного возраста,***
а скрытый дефицит железа в тканях - у 20-25%,

в то же время среди взрослых мужчин больные железодефицитной анемией составляют около 2%.

Схема эритропоэза



Параметры нормального обмена железа

Сывороточное железо	М: 50-170 мкг/дл (9-29 мкмоль/л) Ж: 40-160 мкг/дл (7-27 мкмоль/л) Дети: До 2-х лет: 40-100мкг/дл (7-18 мкмоль/л) 7-16 лет: 50-120мкг/дл (9-22 мкмоль/л)
ОЖСС	260-500мкг/дл (46-90 мкмоль/л)
Трансферрин	2-4 г/л (23-45 мкмоль/л)
Насыщение трансферрина	20-45% (30%)
Ферритин	М:15-20 нг/мл Ж: 12-15 нг/мл Дети: Новорожденные: 25-250 нг/мл 1 месяц: 200-600 нг/мл 2-5 месяцев: 50-200 нг/мл 0,5-16 лет: 7-140 нг/мл
Концентрация растворимых рецепторов к трансферрину	Дети: 1,20-1,40 мг/л Мужчины: 2,2–5,0. мг/л Женщины: 1,9–4,4. мг/л
Гемоглобин	М: 140-180 г/л Ж: 120-160 г/л
MCH - среднее содержание Hb в эритроците	28-32 пг Hb
MCV (средний объем эритроцита)	82-98 фл

ЖЕЛЕЗО В ОРГАНИЗМЕ

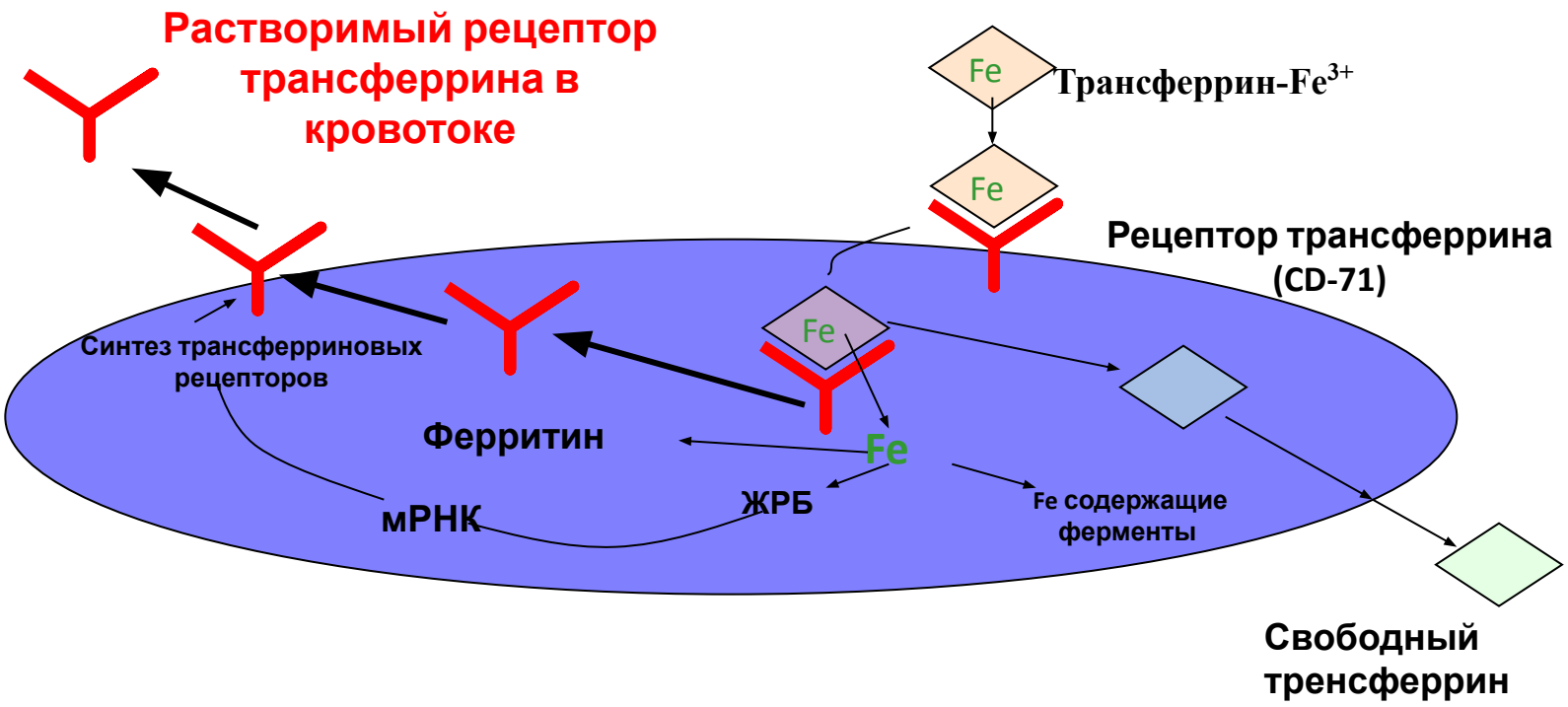
Мужчины	**4 - 5 г**
Женщины	**3,5 - 5 г**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА

• **Гемоглобин**	**60 - 65%**
• **Функциональное железо (железосодержащие ферменты, миоглобин)**	**11 - 14%**
• **Депонированное железо (ферритин, гемосидерин)**	**25 - 30%**
• **Сывороточное железо (связанное с трансферрином)**	**0,1- 0,2%**

Вельков В.В. 2007

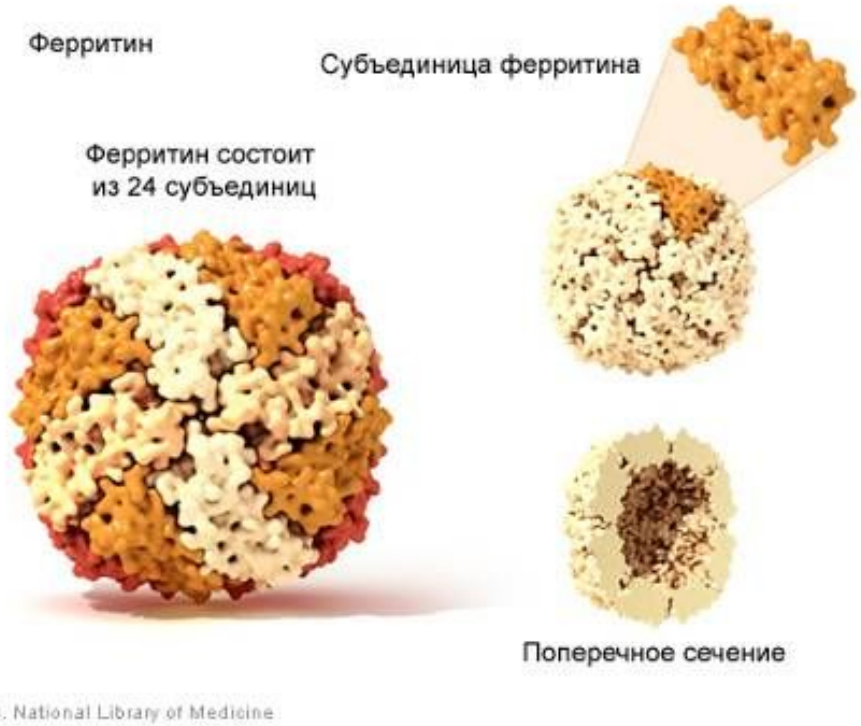
Внутриклеточный метаболизм железа



ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

- **ФЕРРИТИН**

- **Белковая оболочка - апоферритин.**
- **Содержит 15-20% общего железа в организме (РЭС, печень, селезенка, костный мозг).**
- **1 мкг/л ферритина соответствует 10 мг резерва железа.**



Уровень ферритина в сыворотке отражает объем хранящегося железа (*исключения*: нарушения распределения и метаболизма Fe, гемохроматоз).

Ферритин - тест выбора при диагностике анемий.

Вельков В.В. 2007

Лабораторная диагностика железодефицитных анемий

Основные ориентиры в лабораторной диагностике железодефицитной анемии следующие:

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) в пикограммах **снижено** (норма 27-35 пг). Для его вычисления цветового показателя делят на 33,3. Например, при содержании гемоглобина равном 23,3 пг цветовой показатель будет равен 0,7 (23.3 х 3/100= 0,7).

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) **снижена**; в норме она составляет 31-36 г/дл.

Гипохромия эритроцитов определяется при микроскопии мазка периферической крови и характеризуется увеличением зоны центрального просветления в эритроците.

Анизохромия - разная по интенсивности окраска эритроцитов; наличие как гипо-, так и нормохромиых эритроцитов.

Пойкилоцитоз - разная форма эритроцитов.

Количество ретикулоцитов (при отсутствии кровопотери и периода ферротерапии) **при железодефицитной анемии остается в норме.**

Содержание лейкоцитов также **в пределах нормы** (за исключением случаев кровопотери или онкопатологии).

Содержание тромбоцитов чаще остается **в пределах нормы;** умеренный тромбоцитоз возможен при кровопотере в момент обследования, а содержание тромбоцитов уменьшается, когда в основе железодефицитной анемии лежит кровопотеря вследствие тромбоцитопении (например, при ДВС-синдроме, болезни Верльгофа).

Уменьшение количества сидероцитов КМ вплоть до их исчезновения (сидероцит - это эритроцит, содержащий гранулы гемосидерина).

Биохимический анализ крови:

Снижение содержания железа в сыворотке крови (в норме у мужчин 13-30 мкмоль/л, у женщин 12-25 мкмоль/л).

ОЖСС повышена (отражает количество железа, которое может быть связано за счет свободного трансферрина; ОЖСС в норме - 30-86 мкмоль/л).

Латентная железосвязывающая способность сыворотки крови повышена (определяется путем вычитания из показателей ОЖСС показателя содержания сывороточного железа).

Процент насыщения трансферрина железом **снижен** (отношение показателя железа сыворотки крови к ОЖСС; в норме 16-50%).

Уровень сывороточного ферритина тоже **снижен** (в норме 15-150 мкг/л).

Исследование трансферриновых рецепторов иммуноферментным методом;
у больных железодефицитной анемией **увеличено количество трансферриновых рецепторов и повышен уровень эритропоэтина** в сыворотке крови (компенсаторные реакции кроветворения). У больных анемией хронических заболеваний - в норме или снижен, несмотря на аналогичные показатели обмена железа.

Дефицит железа

Показатель	Предлатентная стадия	Латентная стадия	Манифестный дефицит
Сывороточное железо	Норма	**< 50 мкг/дл**	**<< 50 мкг/дл**
Транферрин г/л	**2-4** (Норма)	**>4**	**>>4**
Насыщение трансферрина	Норма	**< 20%**	**< 20%**
Ферритин нг/мл	N у 60% больных ниже N у 40% больных	**<12**	**<12**
Количество растворимых рецепторов к трансферрину	↑	↑	↑
Эритроциты	Норма	Норма	Норма или даже выше
(MCH)	Норма	Норма	**<22**
Hb г/л	Норма	Норма	**<120**
MCV	Норма	Норма	**<80 фл - микроциты**
Сидеробласты КМ, %	**10-20** (Норма)	**<10**	**<<10**

Содержание железа (мг) в продуктах питания (в 100 г)

Бедные железом		Умеренно богатые		Богатые железом	
Продукт	Железо	Продукт	Железо	Продукт	Железо
Огурцы	0,9	Крупа овсяная	4,3	Халва тахинная	50,1
Тыква	0,8	Кизил	4,1	Халва подсолнечная	33,2
Морковь	0,8	Персики	4,1	Печень свиная	29,7
Гранаты	0,78	Крупа пшеничная	3,9	Яблоки сушеные	15
Клубника	0,7	Мука гречневая	3,2	Груша сушеная	13
Грудное молоко	0,7	Баранина	3,1	Чернослив	13
Треска	0,6	Шпинат	3,3	Курага	12
Ревень	0,6	Изюм	3,0	Урюк	11,7
Салат	0,6	Говядина	2,8	Какао-порошок	11,7
Виноград	0,6	Абрикосы	2,6	Шиповник	11
Банан	0,6	Яблоки	2,5	Печень говяжья	9
Клюква	0,6	Яйцо куриное	2,5	Черника	8
Лимон	0,6	Груша	2,3	Почки говяжьи	7
Апельсин	0,4	Слива	2,1	Мозги говяжьи	6
Мандарин	0,4	Смородина черная	2,1	Толокно	5
Творог	0,4	Сосиски	1,9	Желток	5,8
Кабачки	0,4	Икра кетовая	1,8	Язык говяжий	5
Брусника	0,4	Колбаса	1,7		
Ананас	0,3	Свинина	1,6		
Сливочное масло	0,1	Крыжовник	1,6		
Коровье молоко	0,1	Малина	1,5		

Анемии хронических заболеваний

Развитие анемий зависит при различных заболеваниях, в связи с чем их называют ***вторичными, симптоматическими,*** подчеркивая роль основного заболевания в их патогенезе. В последнее время обычно употребляют термин **«анемии хронических заболеваний».**

Анемии при хронических воспалительных (в т.ч. инфекционных) заболеваниях.

- Часто сопутствует:
  - хроническим заболеваниям почек (ХПН) и печени,
  - онкологическим заболеваниям,
  - хроническим инфекционно-воспалительные процессам (остеомиелит, туберкулез, пиелонефрит, ревматоидный артрит, васкулиты, СКВ),
  - эндокринным заболеваниям (сахарный диабет).
  - ***Анемия нередко встречается у пожилых людей*** - в 10-25 % случаев. В основе анемии в этом возрасте также лежат хронические болезни ЖКТ, почек, ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия и др.

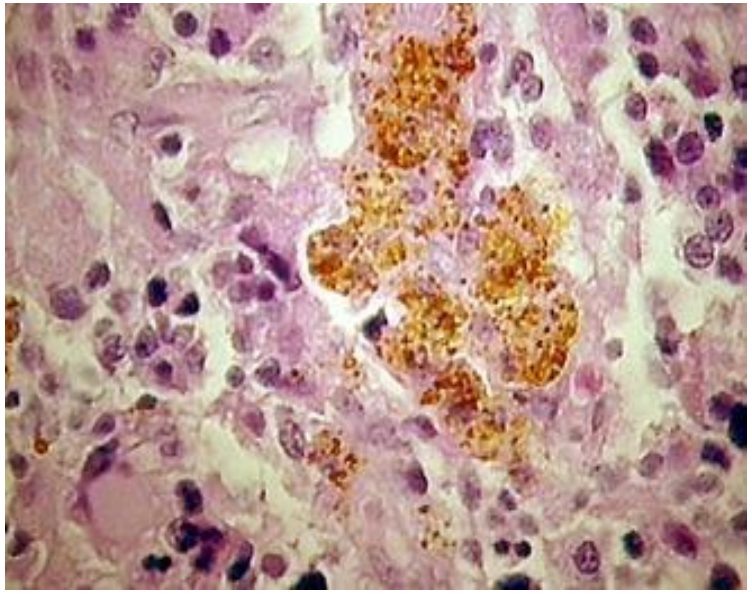
Проявления внешне сходны с хронической ЖДА.

Дифференциально-диагностические признаки железодефицитных и железо-перераспределительных анемий на фоне воспалительных заболеваний

Признак	Железодефицитная анемия	Железо-перераспределительная анемия (анемия хронических заболеваний)
Выраженность анемии	Различная	Редко ниже 90 г/л
Объем эритроцитов	Микроцитоз	Норма или микроцитоз
Гипохромия эритроцитов	Всегда	Часто (около 50 % случаев)
Сывороточное железо	Резко снижено	Умеренно снижено или норма
ОЖСС	**Повышена**	**Снижена или норма**
Ферритин сыворотки	**Снижен**	**Повышен или норма**
Количество трансферриновых рецепторов	**Повышено**	**Снижено или норма**
Количество сидеробластов в костном мозге	**Резко снижено**	**Повышено или норма**
Клинические и другие признаки активного воспалительного процесса – СРБ, СОЭ и др.	**Отсутствуют**	**Часто присутствуют**

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ
(депонирование в виде гемосидерина)

- **Гемосидерин – производное ферритина с более высокой концентрацией железа**
- **Нерастворим в воде, практически не используется организмом**
- **Обнаруживается в макрофагах костного мозга, селезенки, печени (купферовских клетках)**
- **Легко различим в световом микроскопе (в реакции Перлса)**

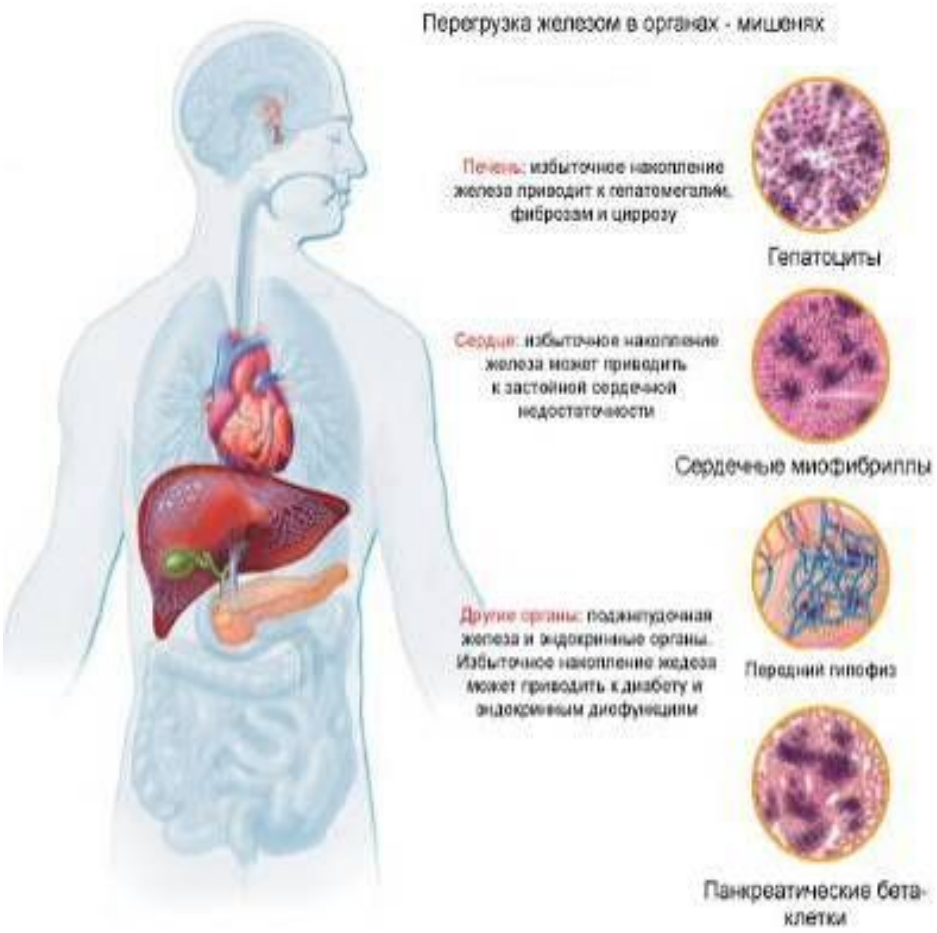


Вельков В.В. 2007

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

<u>Повреждение клеток</u>:

1. **Свободные ионы железа обладают прямым токсическим действием на ОВ ферменты клеток.**
2. **Увеличенное отложение железа в форме ферритина и гемосидерина приводит к перегрузке и повреждению лизосом. Высвобождающиеся <u>лизосомальные ферменты</u> повреждают органеллы и клетки.**
3. **Свободные ионы железа (Fe^{3+}/ Fe^{2+}) образуют <u>свободные радикалы</u>, которые индуцируют ПОЛ, вызывают чрезмерное увеличение проницаемости биомембран и гибель клеток.**



Мегалобластные анемии

- большая группа приобретенных и наследственных заболеваний, связанных с нарушением синтеза ДНК и РНК

Частота этой формы анемии при обращении к гематологу составляет ***9-10 % всех анемий***. Частота мегалобластных анемий увеличивается с возрастом: ***у молодых лиц - 0,1 %о, у пожилых - до 1 %о, после 75 лет - почти у 4%о.***

Вместе с тем частота выявленных больных с мегалобластными анемиями ***в России в десятки раз ниже***, ***чем по данным мировой статистики***, ***что объясняют частым и необоснованным применением у нас витамина B12*** при различных заболеваниях, который «маскирует» его дефицит в организме.

Этиология мегалобластических анемий

Дефицит кобаламина:

пищевой;

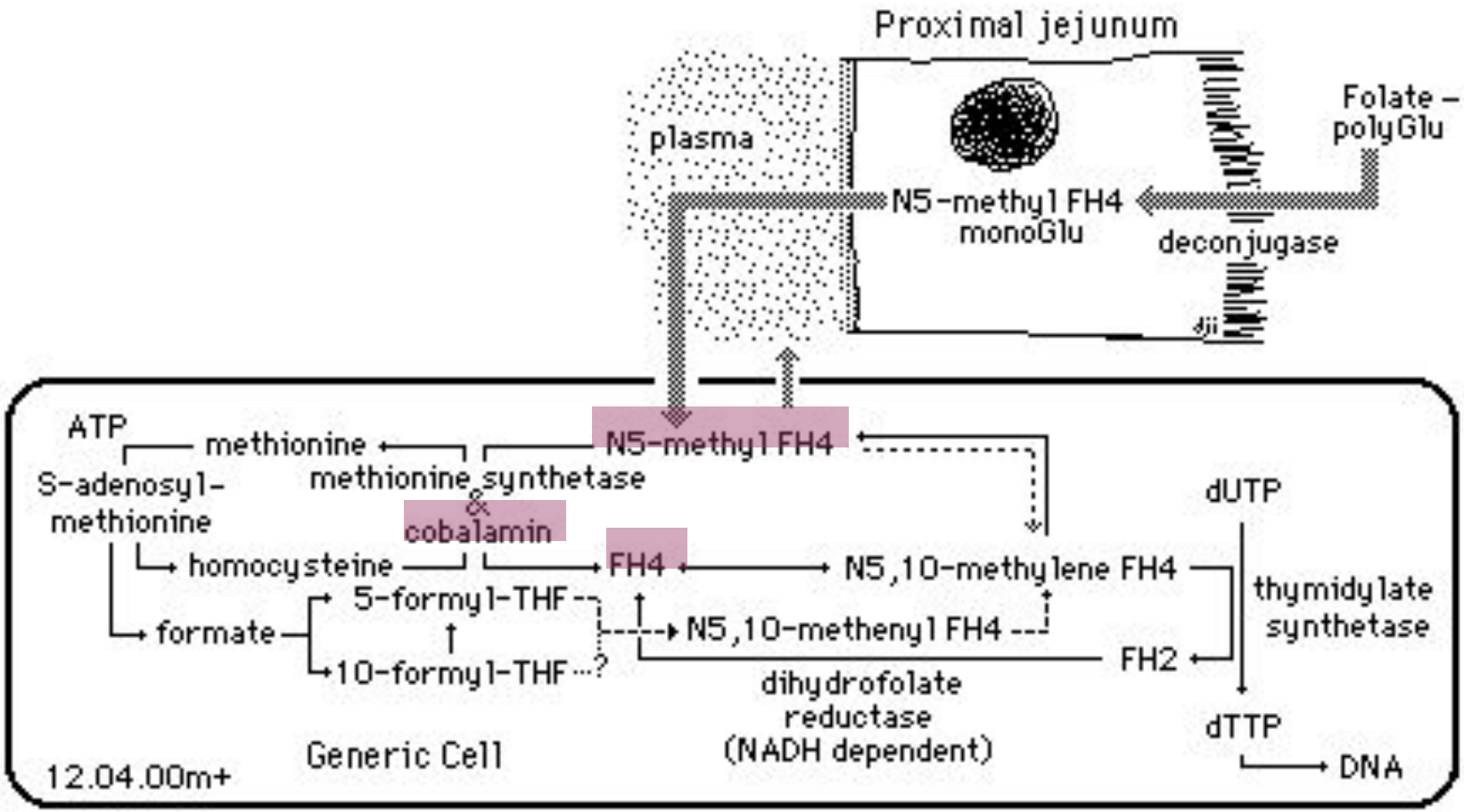
- при нарушениях всасывания витамина В12 (атрофический фундальный гастрит, частичная резекция желудка и тотальная гастрэктомия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, синдром Золлингера-Эллисона, тонкокишечный дисбактериоз (дисбиоз); заболевания терминального отдела подвздошной кишки (резекция, шунтирование, лимфома, болезнь Крона, туберкулез);
- врожденное отсутствие витамина В12-связывающих компонентов (например, при синдроме Имерслунд-Гресбека);
- дифиллоботриоз.

Дефицит фолиевои кислоты:

- недостаточное поступление ее с пищей;
- повышенное потребление при беременности и лактации, при гемолизе, эксфолиативном дерматите, быстропрогрессирующей злокачественной опухоли, дифиллоботриозе;
- нарушение всасывания фолиевои кислоты (спру, глютеновая энтеропатия, болезнь Крона, синдром короткой тонкой кишки, амилоидоз кишечника);
- при алкоголизме и наркомании.

Другие причины:

- врожденные нарушения синтеза ДНК (оротовая ацидурия, тиаминзависимая мегалобластная анемия; мегалобластная анемия, ассоциированная с врожденной дизэритропоэтической анемией;
- приобретенные дефекты синтеза ДНК (заболевания печени, сидероахрестические анемии, эритрелия, миелодисплазия);
- индуцированные лекарственными средствами: противосудорожные препараты, антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, цитозин-арабинозид, гидроксимочевина); противо туберкулезные средства (циклосерин, ПАСК); противовирусные (ацикловир, ламивудин), а также препараты разных групп (триамтерен, мышьяк, закись азота); **алкоголь.**


Proximal jejunum
plasma
Folate –
polyGlu
N5-methyl FH4
monoGlu
deconjugase
ATP
methionine
S-adenosyl-
methionine
methionine synthetase
&
cobalamin
N5-methyl FH4
homocysteine
FH4
N5,10-methylene FH4
dUTP
thymidylate
synthetase
5-formyl-THF
formate
N5,10-methenyl FH4
10-formyl-THF
?
FH2
dihydrofolate
reductase
(NADH dependent)
dTTP
DNA
Generic Cell
12.04.00m+

План обследования больного с мегалобластической анемией:

- **Исследование периферической крови и биохимический анализ крови - это первый этап,**

Клинический анализ периферической крови:

выявляет анемию гиперхромного характера с высоким цветовым показателем (более 1,1),

высоким содержанием гемоглобина в эритроцитах, их большие размеры (до 12-14мкм), яркую окраску, а также остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и ядерной оболочки (кольца Кебота);

Количество ретикулоцитов уменьшено до 1-2% (на фоне резкого снижения кол-ва эритроцитов).

В периферической крови могут встречаться *мегалобласты.* Наблюдается умеренная лейкоцитопения за счет уменьшения количества нейтрофилов, большие размеры нейтрофилов с гиперсегментацией ядер.

Биохимический анализ крови:

выявляет умеренное повышение содержания свободного билирубина, что объясняется разрушением эритрокариоцитов на уровне костного мозга и эритроцитов в селезенке,

нормальное или умеренно повышенное содержание сывороточного железа. В процессе лечения витамином В12 в период активации гемопоэза возможно умеренное снижение уровня сывороточного железа.

Нередко повышается активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая высвобождается при разрушении эритроцитов.

Определение концентрации витамина В12 и фолатов: Нормальное содержание витамина В12 в сыворотке крови составляет 200-1000 пг/мл, а при дефиците снижается до 10-150 пг/мл. Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови равна 5-20 пг/мл; при дефиците - менее 3 пг/мл; в эритроцитах ее содержание в норме 74-640 пг/мл, при дефиците - менее 70 пг/мл. В диагностике дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты I стадии можно использовать иммуноферментный метод определения этих витаминов в крови и эритроцитах.

- **второй этап - исследование костномозгового пунктата,**
- **третьим этапом является установление этиологического фактора мегалобластных анемий и дифференциальная диагностика.**

Апластическая анемия (синоним - панмиелофтиз)

- заболевание системы крови со сниженной продукцией костным мозгом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов

Эпидемиология.

Заболевание встречается в любом возрасте, чаще после 50 лет (65 % случаев). Пол существенно не влияет на частоту апластических анемий. В середине XX столетия **заболевания системы крови стали причиной смерти у 1,54** % больных, в т.ч. вследствие апластических анемий - у **0,13%.**

Летальность при апластических анемиях достигает 60 % и более.

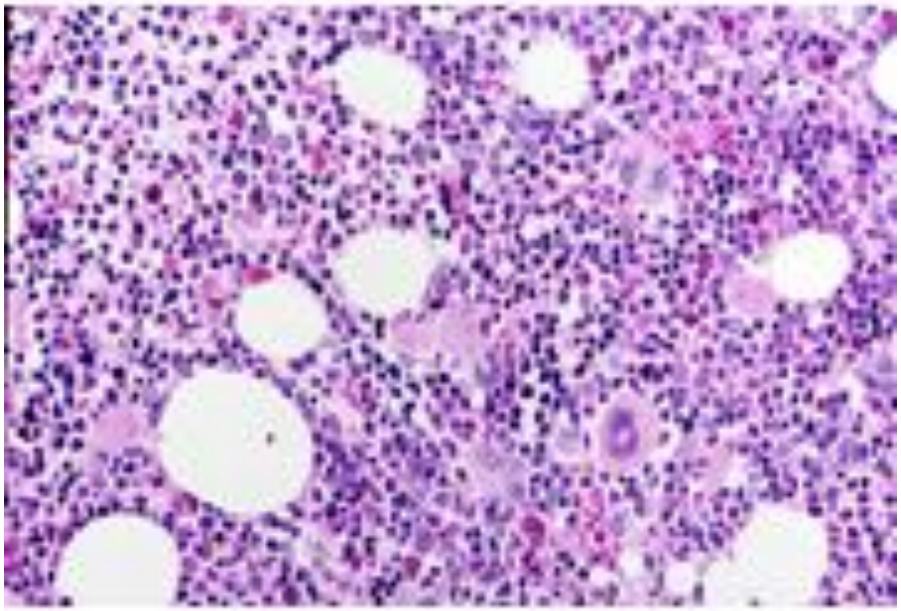
Этиология и патогенез.

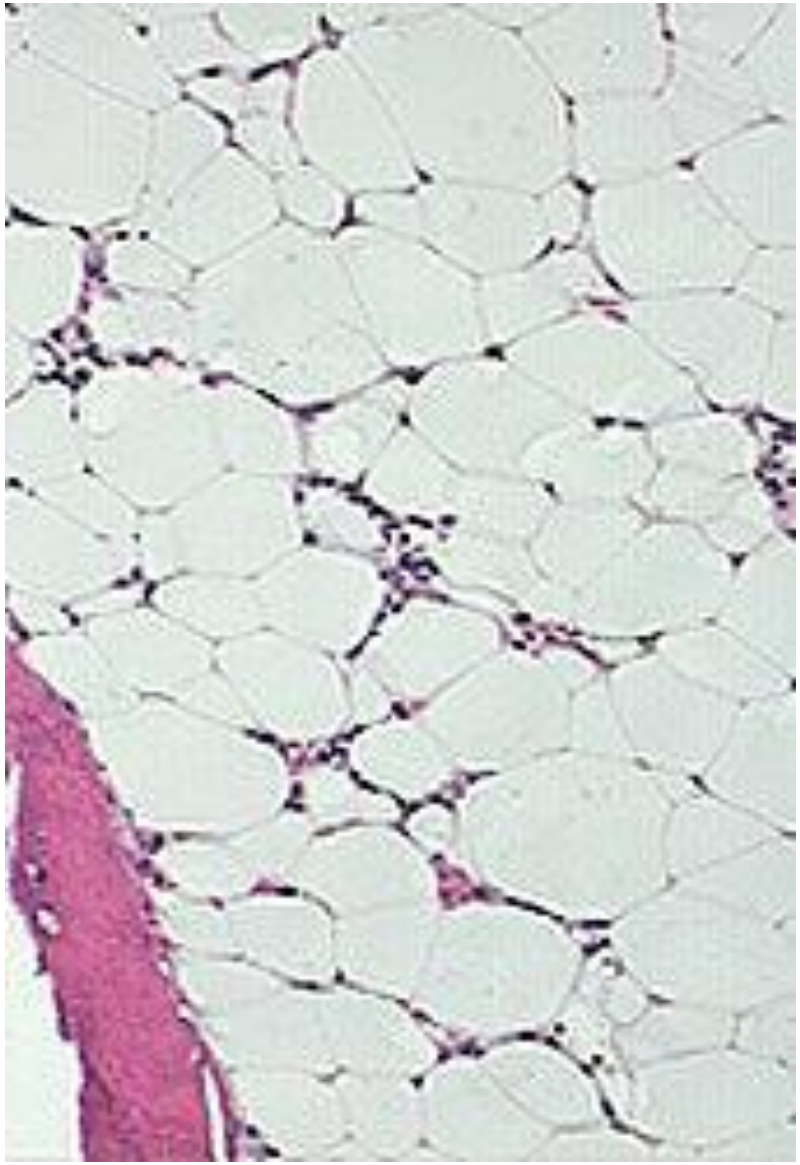
Этиология апластических анемий в *49,2-78,5 % случаев остается неизвестной.* В остальных случаях ее причиной служат различные экзогенные и эндогенные факторы.

К химическим экзогенным факторам относятся многие лекарственные препараты: сульфаниламиды, антибиотики (левомицетин, стрептомицин и др.), противовоспалительные средства (анальгин), цитостатики, противотуберкулезные средства (ПАСК, изониазид).

План обследования больного с апластической анемией:

1. ***Общий анализ крови, с определением ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита.***
2. ***Определение групп крови и резус принадлежности***
3. ***Миелограмма из 3 точек и трепанобиопсия с цитогенетическим анализом при подозрении на врожденную форму апластической анемии.***
4. ***Определение антител к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, содержания иммуноглобулинов, реакции бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинины.***
5. ***Биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции; гаптоглобин; фетальный гемоглобин; общий белок и протеинограмма; активность АЛТ, АСТ, уровень сывороточного железа.***
6. Рентгенограмма черепа, запястий, грудной клетки (для исключения тимомы);
7. Консультация ЛОР-врача, стоматолога.
8. Узи внутренних органов.
9. Обследование членов семьи при подозрении на врожденный характер апластической анемии.
10. ***Миелограмма в динамике для исключения лейкоза, миелодиспластического синдрома.***





Анемия, при которой процесс разрушения эритроцитов преобладает над процессом регенерации, называется

гемолитической

Гемолитические анемии занимают в структуре анемий 11,5 %, т.е. встречаются значительно реже, чем железодефицитные анемии.

Клиническими и лабораторными признаками, характерными для *внутриклеточного (тканевого) гемолиза,* являются: желтушность кожи и склер, спленомегалия, *увеличенное содержание свободного билирубина*, некоторое снижение уровня гаптоглобина.

Для *внутрисосудистого гемолиза* увеличение селезенки нехарактерно; наблюдается тромбоз в различных органах, появляется боль различной локализации (в почках, сердце, брюшной полости) за счет развития инфарктов; иктеричность склер и кожных покровов выражена слабо; уровень *свободного гемоглобина в сыворотке крови резко повышен, а гаптоглобина, напротив, резко понижен*; *в моче определяется свободный гемоглобин, а спустя несколько суток - гемосидерин*; выражены симптомы интоксикации (ознобы, лихорадка).

План обследования больного при подозрении на гемолитическую анемию.

План обследования больного можно условно разделить на два этапа: общие для всех гемолитических анемий лабораторно-инструментальные исследования и специфические исследования.

Первый этап:

1. ***Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов и морфологическим исследованием эритроцитов.***
2. ***Биохимический анализ крови на содержание билирубина и его фракций, сывороточного железа, уровня гаптоглобина.***
3. Ультразвуковое исследование селезенки и печени.
4. ***Исследование ОРЭ*** *(осмотической резистентности эритроцитов)*.
5. ***Общий анализ мочи.***

Наличие регенераторной анемии с повышенным уровнем свободного билирубина и сывороточного железа, а также морфологических изменений эртроцитов, спленомегалии и ОРЭ подтверждает гемолитическую анемию. Кроме того, результаты исследования на первом этапе позволяют наметить направление дальнейших исследований на ***втором этапе:***

На втором этапе:

1. ***Общий анализ крови***, морфология эритроцитов, биохимический анализ крови у родственников (в случае обнаружения изменений морфологии эритроцитов и раннего развития анемии у пациента; наличия у него в анамнезе или у его родственников желчнокаменной болезни, особенно развившейся в молодом возрасте).
2. ***Пробы на серповидность эритроцитов, электрофорез гемоглобина*** (если анемия выявлена у пациента с черной кожей или если гемолитическая анемия проявляется клиническими признаками внутрисосудистого гемолиза).
3. ***Исследуют ферменты эритроцитов*** (если анемия несфероцитарная и появляется после употребления лекарств, конских бобов).
4. Пробы Хема, Гартмана, ***исследование мочи на гемосидерин, гемоглобин и железо*** (когда у больного наблюдается ночной или пароксизмальная гемоглобинурия, черная или темно-коричневая моча после сна, на фоне инфекций, третичного сифилиса, а в моче обнаруживают эритроциты, протеинурию).
5. ***Определение антител с помощью пробы Кумбса, полимеразной цепной реакции, ИФА или радиоиммунного анализа*** (при нормоцитарной гемолитической анемией, наличии признаков внесосудистого гемолиза, спленомегалии, развитии анемии у женщин).
6. ***Исследуют холодовые антитела*** при помощи холодовых проб (при наличии Холодовых провоцирующих факторов, признаков внесосудистого гемолиза).
7. ***Исследуют сыворотку крови на наличие свинца при профессиональной или бытовой интоксикации***; уровень сывороточного железа, сидеробласты костного мозга - при симптомах железодефицитной анемии; эритроциты - на плазмодии малярии (при наличии клинических признаков).
8. ***Исследуют биохимические показатели наличия ДВС-синдрома*** (при обнаружении большого количества фрагментированных эритроцитов в мазке крови).

Клиника аутоиммунной гемолитической анемии

различается в зависимости от вида антител.

Чаще других встречается ***аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами***. Заболевание может иметь острое, внезапное начало или сразу же принять хроническое течение. В острых случаях повышается температура тела; кожные покровы более бледны, чем желтушны; могут быть умеренно увеличены периферические лимфатические узлы, селезенка и печень. Анемический синдром сопровождается тахикардией, одышкой, общей слабостью.

В общем анализе крови выраженность анемии может быть различной; характер ее обычно нормохромный, умеренно регенераторный; в мазке крови нередко появляются нормобласты, а в период криза наблюдается лейкоцитоз (реже - лейкопения), нередко - тромбоцитопения.

В биохимическом анализе крови: умеренная гипербилирубинемия.

Решающее диагностическое значение имеет положительная прямая проба Кумбса, выявляющая антитела, фиксированные на эритроцитах. *При этом следует иметь в виду, что при небольшом количестве антител на эритроцитах, а также после гемолитического криза, когда количество эритроцитов снижается, или после приема глюкокортикоидных гормонов проба Кумбса может быть отрицательной.*

Прямая проба Кумбса применяется для выявления антител или компонентов комплемента, фиксированных на поверхности эритроцитов. Если на поверхности эритроцитов фиксированы антитела или компоненты комплемента, добавление антиглобулиновой или антикомплементарной сыворотки вызывает агглютинацию эритроцитов.

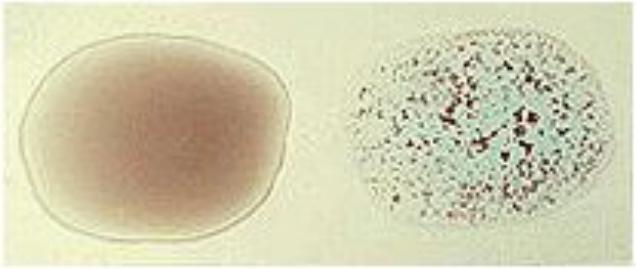
Положительная прямая реакция Кумбса подразумевает, что in vivo эритроциты покрыты иммуноглобулинами или комплементом. Полиспецифические и анти-IgG реагенты позволяют выявить примерно 500 молекул IgG на эритроците, но имеются сведения, что при аутоиммунной гемолитической анемии эритроциты покрыты меньшим количеством иммуноглобулинов.

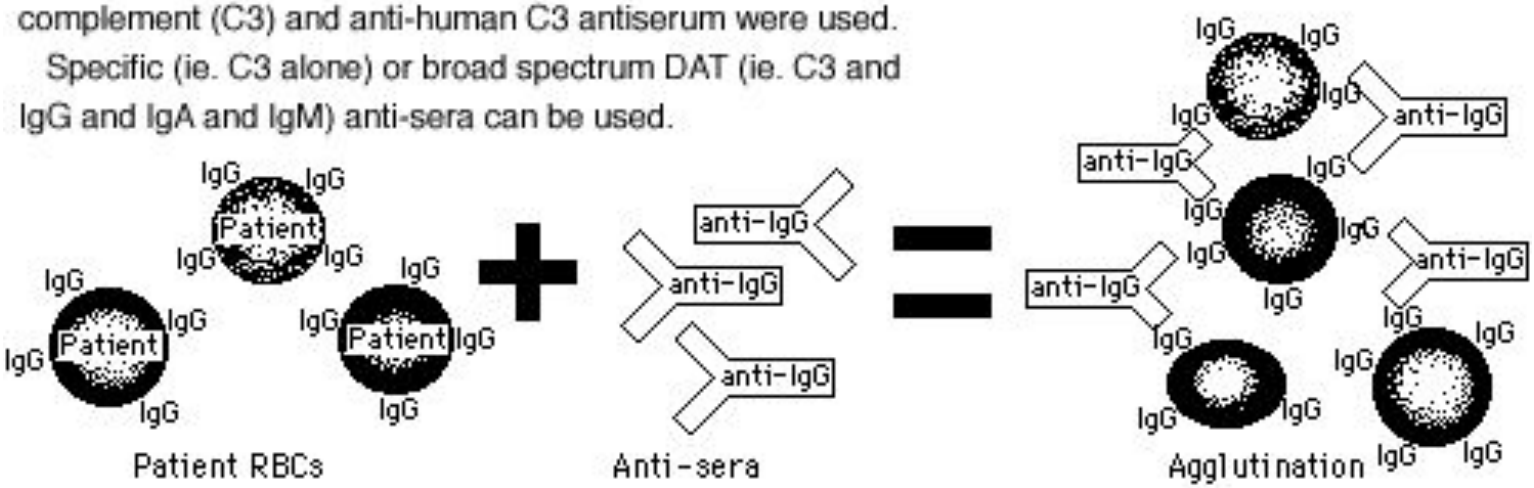
The direct antiglobulin test (DAT) or direct Coombs test detects abnormal antibodies attached to the surface of the patient's RBCs.

The patient's RBCs are incubated with anti-human IgG antiserum. If the patient's RBCs are coated with IgG, the RBCs will agglutinate.

The same would be true if the RBCs were covered with complement (C3) and anti-human C3 antiserum were used.

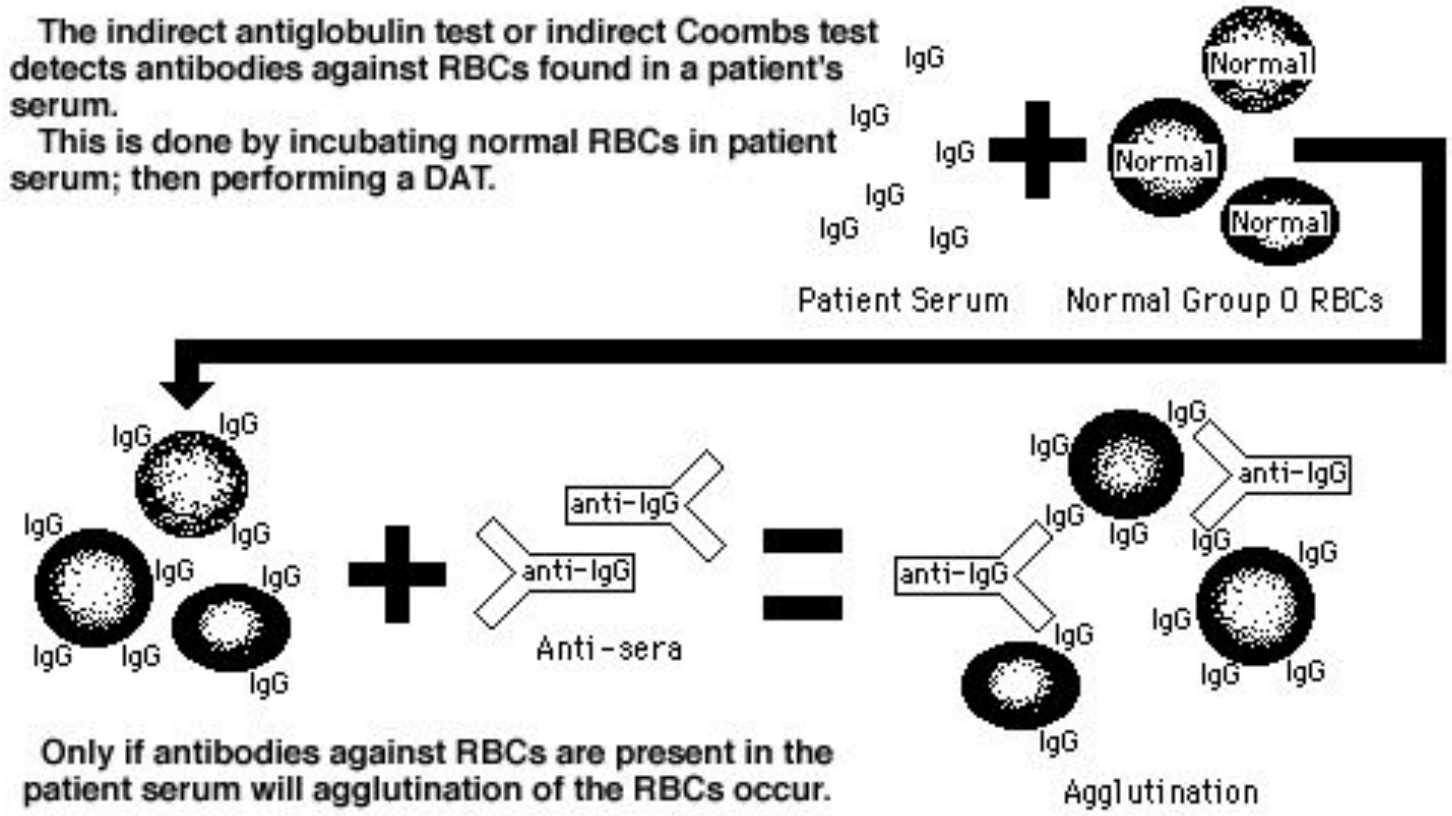
Specific (ie. C3 alone) or broad spectrum DAT (ie. C3 and IgG and IgA and IgM) anti-sera can be used.



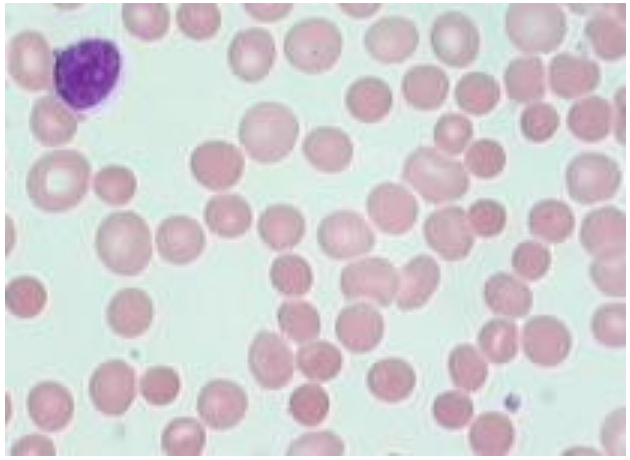


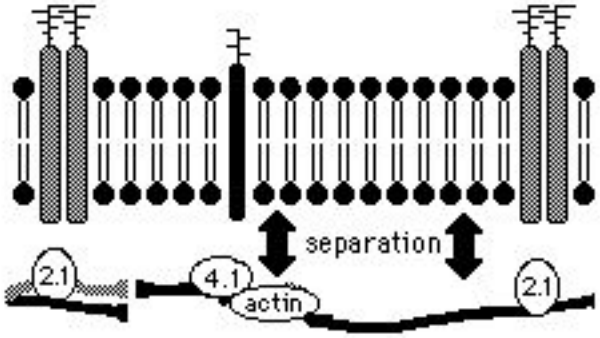
Непрямая реакция Кумбса позволяет обнаружить антитела к эритроцитам в сыворотке. Демонстрирует присутствие в плазме пациента неожидаемых антител к АВО- и резуссовместимым эритроцитам.

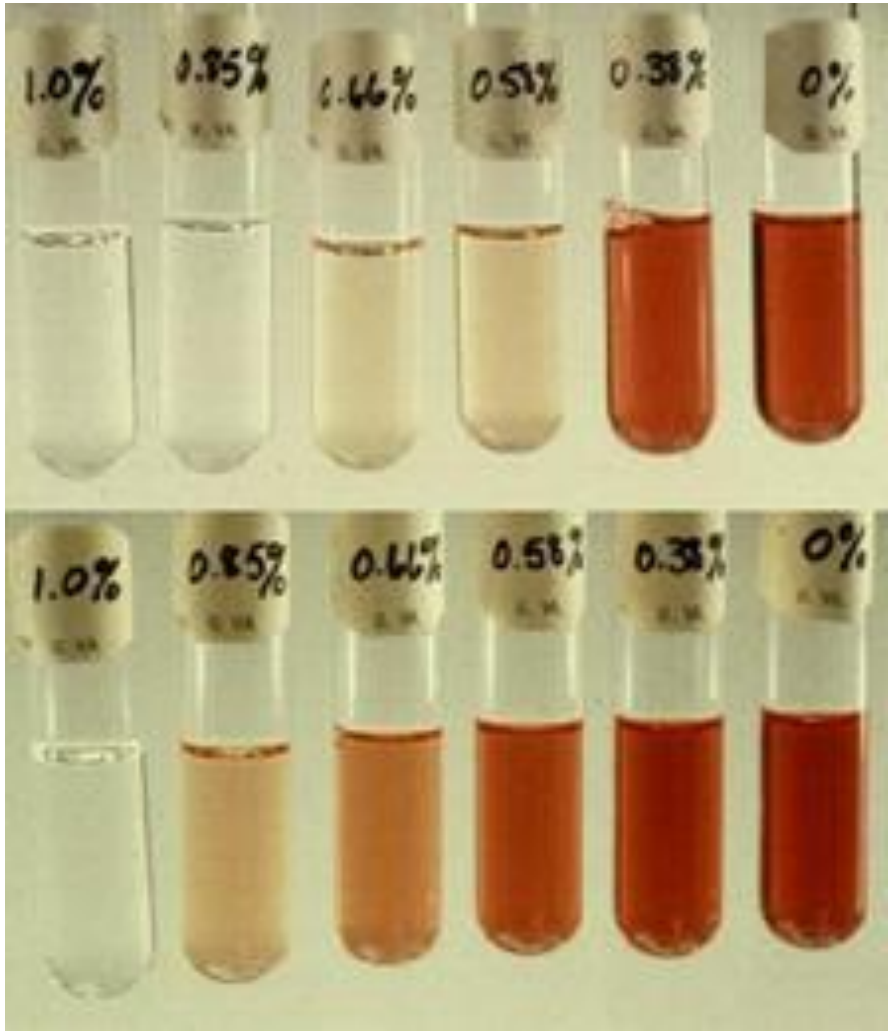
Агглютинация показывает, что сыворотка содержит антитела к антигенам, имеющимся на поверхности реагентных эритроцитов.



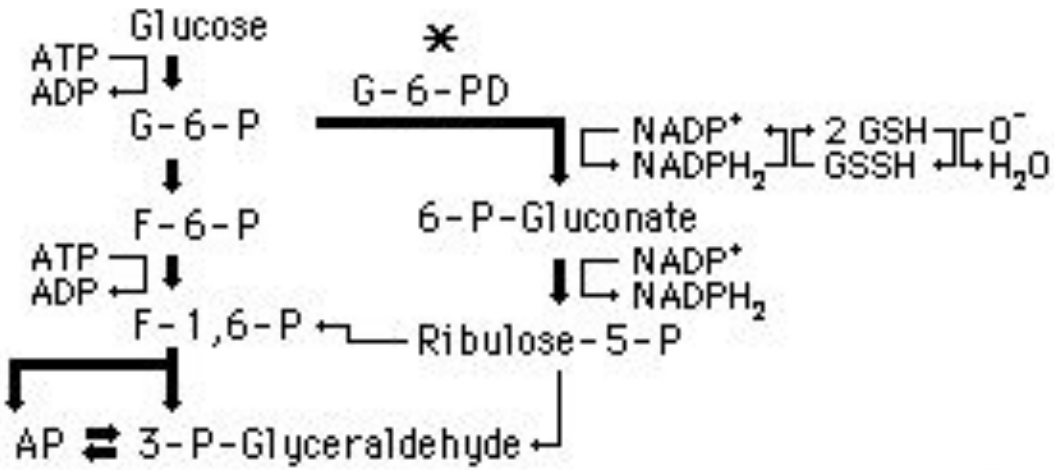
Наследственный сфероцитоз





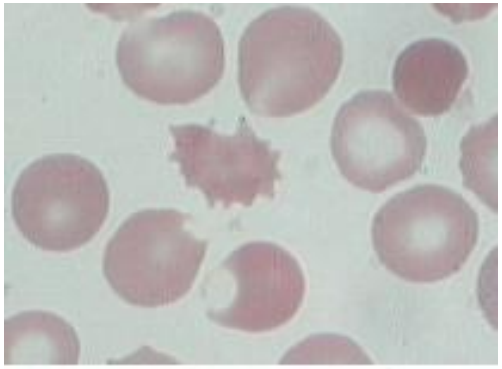


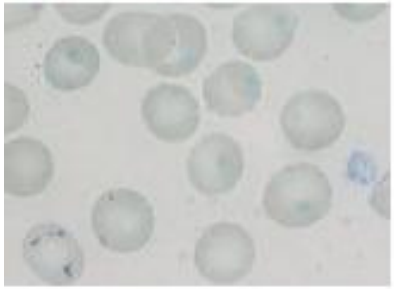
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (g-6-pd)

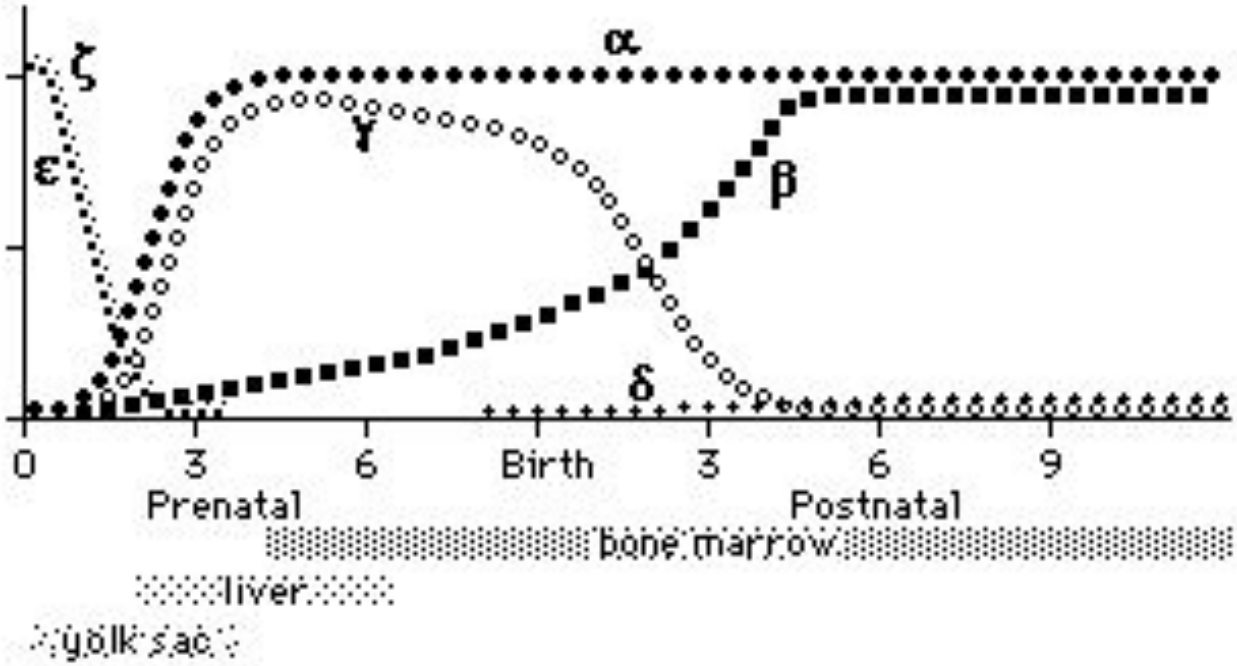


The hexose-monophosphate shunt is the sole source of NADPH in RBCs.

Во время окислительного стресса в мазке периферической крови обычно видны сфероциты, шизоциты, надкусанные клетки (дегмациты), из которых денатурированный гемоглобин (тельца Гейнца) был удален в селезенке и эхиноциты.







Globin Chains

α alpha •••

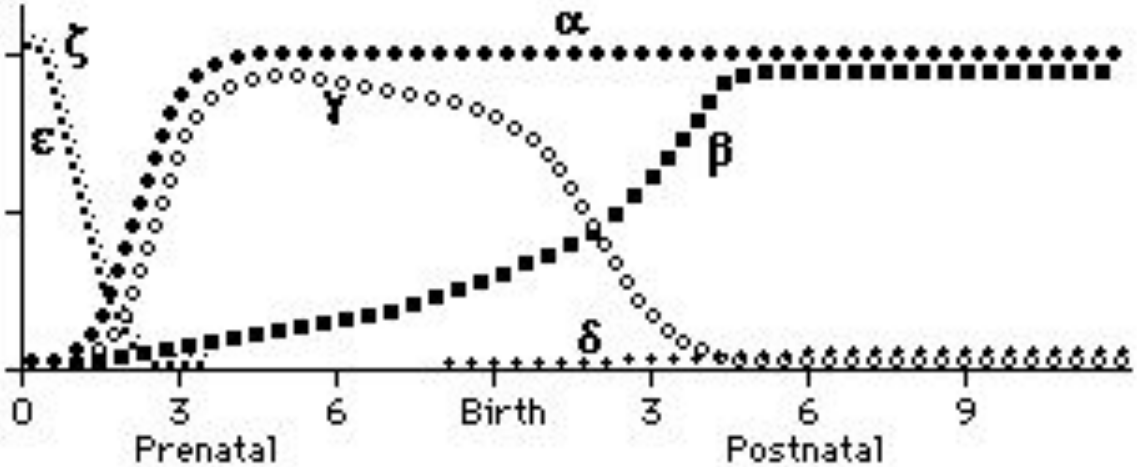
β beta ■■■

δ delta +++

ε epsilon . . .

γ gamma •••

ζ zeta . . . .



$\alpha + \beta =$ A or $[\alpha_2\beta_2]$

$\alpha + \gamma =$ F or $[\alpha_2\gamma_2]$

$\alpha + \delta =$ A_2 or $[\alpha_2\delta_2]$

Благодарю за внимание