

27. Haring R., Friedrid N., Volzke H., Vasan R.S., Felix S.B., Dorr M. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur. Heart J.* 2012; 35(18): 1215—21.
28. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 273—88.
29. Rabinovich I., Camara R., Garcia M., Ollero Garcia-Agulló D.; Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol. Nutr.* 2013; 60(6): 308—19.
30. Ciresi A., Amato M.C., Guarnotta V., Lo Castro F., Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2013; 79(6): 845—52.
31. Kars M., Pereira A.M., Smit J.M., Romijn J.A. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20(4): 387—93.
32. Babey M., Sahli K., Vajtai L., Andres R.H., Seiler R.W. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011; 14(3): 222—30.
33. Astafeva L.I. *Clinico-Morphological Features and the Results of Medical and Surgical Treatments for Prolactin-Secreting Pituitary Macroadenomas*: Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
34. Barber T.M., Kenkre J., Garnett C., Scott R.V., Byrne J.V., Wass J.A. Recurrence of hyperprolactinemia following discontinuation of dopamine agonist therapy with prolactinoma occurs commonly specially in macroprolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2011; 75(6): 819—24.
35. Inancli S.S., Usluogullari A., Usti Y., Caner S., Tam A.A., Ersoy R. et al. Effect of calergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patient with prolactinoma. *Endocrine*. 2013; 44(1): 193—9.
36. Zhukova E.Ts., Mel'nicenko T.A., Romantsova T.I., Dzeranova L.K. Pregnancy and childbirth in patients with hypogonadism hyperprolactinemic. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2009; (1): 20—5.
37. Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M., Alferi A., Ballarino M.C., Boero L. et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and review of the literature. *Pituitary*. 2010; 13(4): 345—50.
38. Molitch M.E. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(6): 885—96.

Поступила 18.05.16
Принята к печати 24.05.16

© АНДРЕИЧЕВ Н.А., 2016
УДК 616.155.194-079.4

Андреичев Н.А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ, НЕ СВЯЗАННЫХ С ОБМЕНОМ ЖЕЛЕЗА

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, Россия

♦ Анемии остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Они встречаются почти у половины населения земного шара.

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. Для решения стратегических вопросов о выборе схем диагностики и лечения анемии различают по ведущему патогенетическому механизму развития, но для облегчения диагностики и проведения дифференциального диагноза учитывают морфологическую и классификацию по цветовому показателю (ЦП).

Представляется важным своевременный диагноз и дифференциальная диагностика анемий как связанных, так и не связанных с обменом железа.

Дифференциальный диагноз анемий основан на анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных. В анализе крови при анемии необходимо учитывать показатели Hb, размеры эритроцитов, их насыщение Hb, средний объем эритроцитов и среднее содержание Hb в эритроцитах, ЦП, количество ретикулоцитов и др., позволяющих судить о характере и активности эритропоэза.

В работе представлены: алгоритм обследования при наличии нормоцитарной анемии, анемии при дефектах питания, анемии при хронической почечной недостаточности, гемолитических анемий; диагностические критерии аутоиммунной гемолитической анемии, наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии, дефицита пируваткиназы, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, анемии вследствие первичных нарушений костного мозга, апластической анемии, гиперхромных и макроцитарных анемий, дефицита витамина B₁₂ (пернициозная анемия), а также фолиевой кислоты.

Ключевые слова: лекция; анемия; эритроцит; нормоцитарная анемия; гемолитическая анемия; гиперхромная и макроцитарная анемия; диагноз; дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Андреичев Н.А. Дифференциальная диагностика анемий, не связанных с обменом железа. Российский медицинский журнал. 2016; 22(5): 259—266. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-259-266

Для корреспонденции: Андреичев Наиль Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Казань, E-mail: nail_andre@mail.ru

Andreichev N.A.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF ANEMIA UNRELATED TO IRON METABOLISM

The Kazanskii state medical university, 420012, Kazan, Russia

♦ The anemia continue to be actual problem of health care all over the world, occurring in almost half of population of terrestrial globe. The anemias are very various by their etiology, pathogenesis and clinical hematological manifestations. They are differentiated by leading pathogenic mechanism of development with purpose of choosing schemes of diagnostic and treatment. However, morphological classification and classification by color index are considered for facilitating diagnostic and differentiated diagnosis.

The modern diagnosis and differentiated diagnostic of anemia bounded and unbounded with iron metabolism. The differentiated diagnosis of anemia is based on analysis of clinical, laboratory and instrumental data. In case of anemia, the blood analysis is to account indices of Hb, size of erythrocytes, their Hb saturation, average volume of erythrocytes and average content of hemoglobin in erythrocytes, color index, number of reticulocytes, etc., permitting judging about character and activity of erythropoiesis.

The article presents algorithm of examination in case of occurrence of normocytic anemia, anemia in case of deficiency of diet, anemia in case of chronic renal insufficiency, hemolytic anemia; diagnostic criteria of autoimmune hemolytic anemia, inherent hemolytic microspherocytic anemia, deficiency of pyruvate kinase, paroxysmal night hemoglobinuria, deficiency of glucose-

6-phosphatedehydrogenase, anemia due to primary disorders of bone marrow, aplastic anemia, hyperchrome and macrocytic anemia, deficiency of vitamin B12 (pernicious anemia) and also folic acid.

Keywords: lecture; anemia; erythrocyte; normocytic anemia; hemolytic anemia; hyperchrome and macrocytic anemia; diagnosis; differentiated diagnosis.

For citation: Andreichev N.A. The differential diagnostic of anemia unrelated to iron metabolism. Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2016; 22(5): 259—266 (In Russ.). DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-259-266

For correspondence: Nail A. Andreichev, doctor of medical sciences, associated professor of the Department of Hospital Therapy The Kazanskiy state medical university, 420012, Kazan, Russia. E-mail: nail_andre@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 28.03.16

Accepted 24.05.16

Анемии остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, встречаясь почти у половины населения земного шара. Поэтому представляется важным дифференциальная диагностика анемий как связанных [1—11], так и не связанных с обменом железа [12—28].

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. Для решения стратегических вопросов о выборе схем диагностики и лечения этого заболевания различают классификации по ведущему патогенетическому механизму развития (Г.А. Алексеев, 1970; Л.И. Идельсон, 1979; В.И. Калинин, 1983; D. Natan, F. Oski, 2003), но чтобы облегчить диагностику и проведение дифференциального диагноза, учитывают морфологическую классификацию и классификацию по цветовому показателю (ЦП).

Дифференциальный диагноз анемических состояний основан на анализе клинических, лабораторных данных, а также на результатах инструментальных исследований [29]. Приоритеты отдают лабораторным и инструментальным исследованиям, так как анализ клинических проявлений помогает далеко не всегда. В то же время знать клинические проявления, характерные для анемии, врач обязан. Они могут определяться симптомами уменьшения объема циркулирующей крови и проявляться в виде артериальной гипотонии, коллапса и даже геморрагического шока. Это бывает главным образом при острой кровопотере. Анемии часто сопровождаются симптомами гемической гипоксии: бледность кожи, слабость, одышка при физической нагрузке, головная боль, головокружение, сердцебиение. Внимание врача в первую очередь должно быть направлено на характер кроветворения. При получении анализа крови у пациента с анемией врач обязан не только учитывать показатели гемоглобина (Hb) и эритроцитов, но и обращать внимание на размеры последних, их насыщение Hb, а также на количество ретикулоцитов, которое позволяет судить о характере и активности эритропоэза. Необходимо также знать количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В тех случаях, когда анализ крови делают с помощью анализаторов, обращают внимание на средний объем эритроцитов и среднее содержание Hb в эритроцитах.

Если анализ крови производят в лаборатории вручную, то следует в первую очередь высчитывать ЦП. Снижение ЦП требует планирования одной схемы последующих действий, в то время как повышенный и нормальный ЦП обязывает вести диагностический поиск в ином направлении. Уже на этом этапе, обладая весьма ограниченной информацией, врач должен ставить предварительный диагноз, давая описательную характеристику анемии.

Вот ее примеры: гипохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия средней степени тяжести; микросфероцитарная гиперрегенераторная гемолитическая анемия легкой степени тяжести; макроцитарная гиперхромная мегалобластная гиперрегенераторная анемия тяжелого течения; нормоцитарная нормохромная арегенераторная анемия тяжелого течения с признаками панцитопении; микроцитарная несфероцитарная гиперрегенераторная анемия средней степени тяжести.

Указывая в приведенных диагнозах степень насыщения эритроцитов Hb, следует иметь в виду, что определение у пациентов такого показателя, как средняя концентрация Hb в эритроците, не всегда может помочь при диагностике мегалобластной анемии, в то время как знание ЦП будет более информативно.

На рис. 1. представлен алгоритм диагностики всех типов анемий [16].

Нормоцитарные анемии. Нормоцитарная анемия — распространенное и зачастую тяжелое осложнение многих заболеваний, в том числе и после операций, проявляющееся снижением концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа (концентрации) эритроцитов в единице объема крови [1—4, 6, 7, 10]. Цель диагностики состоит в установлении причины, приведшей к развитию анемии.

Ретикулоциты — молодые формы эритроцитов с активным метаболизмом, отражают регенеративные свойства костного мозга. Время жизни в костном мозге до 48 ч, созревают в течение 24—78 ч в периферической крови до эритроцита. Содержание ретикулоцитов в норме 0,09—1,81%, 0,0—0,08 · 10⁶/мкл. При гемодилуции концентрация гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови снижена на фоне увеличенного объема циркулирующей крови и нормального количества циркулирующих эритроцитов.

Исследование костного мозга — проведение стерильной пункции костного мозга либо трепанобиопсии выполняют под местной анестезией или наркозом в асептических условиях. Полиморфно-клеточный костный мозг — процентное соотношение всех ростков кроветворения в пределах нормы, число миелокариоцитов не изменено (в норме 42—195 · 10⁹/л). Атипичные клетки составляют более 1%.

Гемобластозы — гетерогенная группа злокачественных заболеваний кроветворной системы (острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, лимфомы и т. п.), диагностические критерии которых основываются на комплексном проведении цитологических, иммунохимических, иммуногистохимических и цитогенетических исследований.

Диагностические критерии болезни Гоше (наследственный глюкоцереброзидоз): обнаружение в костном

мозге клеток Гоше, гиперспленизм, увеличение щелочной фосфатазы, кальцификация аортального клапана.

Болезнь Ниманна—Пика — липоидоз детского возраста — сопровождается снижением массы тела, отставанием в умственном развитии, окрашиванием сетчатки в серо-белый цвет.

Гипоплазия костного мозга — снижение содержания количества миелокариоцитов менее $42 \cdot 10^9/\text{л}$.

Апластический синдром — осложнение различных заболеваний или проявление прямых цитотоксических воздействий на кроветворные элементы. Изменение морфологии эритроцитов с появлением нормобластов, анизо- пойкилоцитоза, фрагментирование эритроцитов.

Гемолитическая анемия — гетерогенная группа заболеваний, сопровождающаяся разрушением эритроцитов как в сосудистом русле, так и вне его. Может носить наследственный или приобретенный характер.

При нормоцитарной нормохромной анемии предполагают следующую программу действий.

Алгоритм обследования при наличии нормоцитарной анемии. Наличие нормального вида и размеров эритроцитов у пациента с анемией в первую очередь требует подсчета количества ретикулоцитов. Повышенный уровень ретикулоцитов обязывает вести дифференциальную диагностику между постгеморрагической и гемолитической анемией. Нормальный или сниженный уровень ретикулоцитов влечет необходимость определить железо-сыворотки (ЖС). При его снижении следует дифферен-

цировать ранний дефицит железа (ДЖ) и анемию хронических заболеваний. При нормальном или повышенном уровне ЖС в первую очередь нужно провести обследование на предмет исключения заболеваний почек, печени или эндокринной системы. Среди последних подобную анемию могут вызывать гипер- и гипотиреоз, недостаточность надпочечников, евнухоидизм, пангипопитуитаризм. При нормальном уровне ЖС и отсутствии хронических заболеваний нужно исследовать костный мозг. Это позволит обнаружить возможную инфильтрацию костного мозга лейкемическими клетками, метастазами опухоли, разрастанием фиброзной ткани, выявить миелодиспластический синдром, замаскированную мегалобластную анемию, а также констатировать апластические анемии или редко встречаемый тип наследственной дисэритропоэтической анемии, при которой имеются многоядерные эритробласты. При наличии нормоцитарной анемии в первую очередь следует исключить хроническую почечную недостаточность (ХПН), дефекты питания, а также гемолитические анемии. На рис. 2 представлен алгоритм диагностики нормоцитарной анемии.

Анемии при дефектах питания. Несмотря на то что анемии, которые возникают вследствие ДЖ, должны бы быть микроцитарными, а анемии при дефиците витамина B_{12} или фолиевой кислоты — макроцитарными, следует знать, что при указанных дефицитах анемии нередко бывают нормоцитарными. В связи с этим при проведении дифференциальной диагностики нормоцитарных

анемий в первую очередь должны быть исключены ДЖ и витамина B_{12} . Для этого у пациентов в обязательном порядке определяются уровни ФС, витамина B_{12} и фолатов.

Анемии при ХПН. Периферическая кровь при этой патологии чаще всего не имеет каких-либо особенностей, а уровень ЭПО в сыроворотке крови, как правило, нормальный или сниженный [7]. Тяжесть анемии четко коррелирует с выраженностью почечной недостаточности. При уровне креатинина более $3 \text{ мг}\%$ анемия тяжелая, при $1,5\text{—}3 \text{ мг}\%$ — умеренная или слабовыраженная.

Гемолитические анемии. Гемолитическая анемия характерна для большой группы заболеваний, общий признак которых ускоренный распад эритроцитов и укорочение их жизни (до 2—3 нед вместо 3—4 мес) [17, 18, 24, 27]. Обычно это нормохромная анемия. Основные проявления повышенного гемолиза — желтуха (за счет повышения уровня непрямого билирубина крови) и повышенное выделение стеркобилина с калом и уробилина с мочой. При этом обычно отмечается повышение уровня ЖС. Во всех случаях гемолиза имеются и иные признаки разрушения эритроцитов. Повышается уровень лактатдегидрогеназы, одновременно отмечаются снижение уровня гаптоглобина (сыровоточного белка, который осаждает свободный Нб), а также регенеративный характер активности костного мозга — повышение ретикулоцитов. В связи с этим необходимо определять лактатдегидрогеназу, непрямой билирубин, ретикулоциты и гаптоглобин. Однако ни один из этих тестов не специфичен и не позволяет дифференцировать гемолитическую анемию.

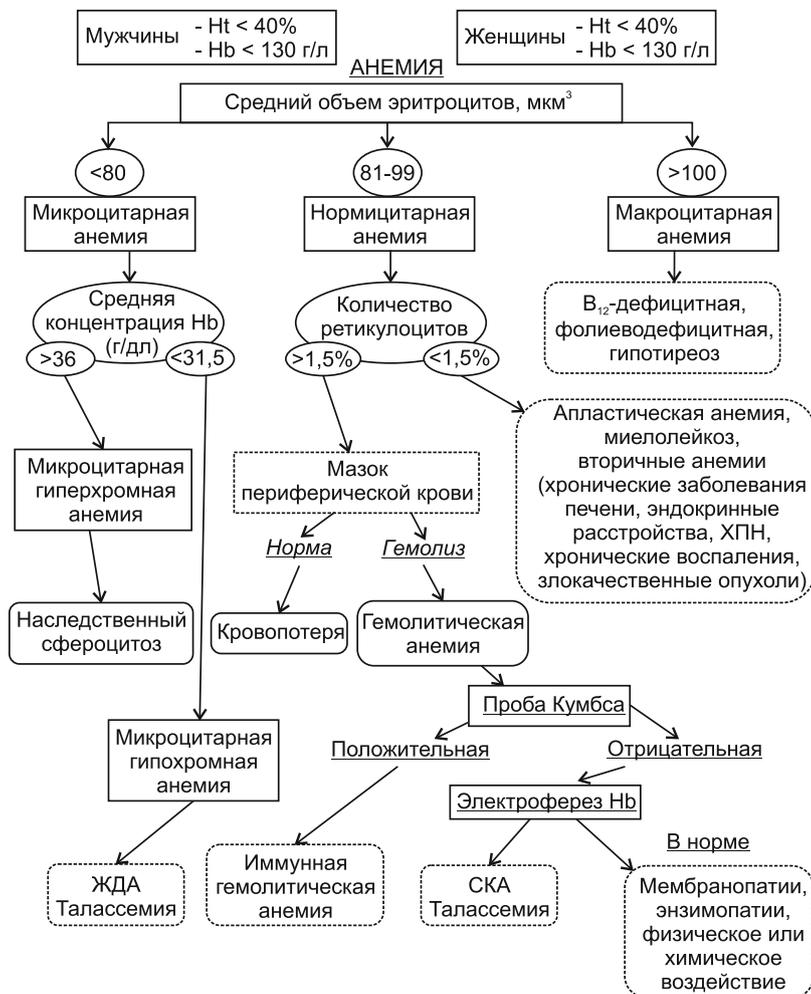


Рис. 1. Алгоритм диагностики анемий.

Острая гемолитическая анемия чаще всего может наблюдаться у больных аутоиммунной, наследственной микросфероцитарной гемолитической анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. При остром гемолизе заболевание может начинаться с боли в животе, при которой иногда развивается клиническая картина острого живота, или с появления лихорадки. При этом выделяется темная, бурая или даже черная моча, затем развивается пожелтение склер и кожи. При выявлении повышенного гемолиза дифференциальную диагностику в первую очередь нужно проводить между врожденной микросфероцитарной (снижение осмотической резистентности эритроцитов, наличие микросфероцитов) и аутоиммунной гемолитической анемией. Последняя может быть идиопатической, анемией при коллагенозах, опухолях (чаще всего лимфатической системы).

Диагностические критерии аутоиммунной гемолитической анемии. Клинические признаки: из-за уменьшения доставки кислорода тканям у пациента наблюдаются одышка при незначительной физической нагрузке, обмороки и стенокардия, бледность, желтуха. Патология: разрушение эритроцитов аутоантителами, оно обусловлено антителозависимой адгезией сенсibilизированных эритроцитов с последующим их фагоцитозом макрофагами. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — содержание в крови может достигать до $30 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз обусловлен увеличением числа нейтрофилов; тромбоциты — без морфологических и количественных особенностей; эритроциты — показатели Hb и Ht снижены, нормоцитарная/нормохромная анемия, количество ретикулоцитов повышено, увеличение среднего объема эритроцита обусловлено ретикулоцитозом, сфероциты. Красный костный мозг — гиперклеточность с повышенным содержанием предшественников эритроцитов.

Не всегда просто отличить гемолитический криз от острого вирусного гепатита, тем более что в обоих случаях могут быть острое начало заболевания, лихорадка,

боль в животе, вслед за которыми появляются желтуха и умеренная спленомегалия. Хронические гемолитические анемии также бывает трудно отличить от гепатита или доброкачественной гипербилирубинемии Жильбера. Только специальное гематологическое исследование позволяет правильно ориентироваться в патологии. Определенные трудности возникают при постановке диагноза наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии (болезнь Минковского—Шоффара), поскольку микросфероцитоз эритроцитов и снижение их осмотической резистентности свойственны некоторым формам аутоиммунной гемолитической анемии [21, 22, 26]. Однако в последнем случае обычно не бывает значительной спленомегалии, определяется положительная проба Кумбса, эффективно лечение глюкокортикоидами.

Диагностические критерии наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии. Клинические признаки: обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, но может и по рецессивному; классически у пациента будут анемия, желтуха и спленомегалия, однако выраженность этих симптомов вариабельна; типично формирование желчных камней [13, 21, 22, 26]. Патология: 1) дефекты в мембране эритроцита, аномальный спектрин, аномальный анкирин, дефицит сегмента 3, дефицит протеина 4.1, дефект протеина 4.2; 2) из-за нарушения мембраны эритроцитов формируются микросфероциты, которые не способны к обратимой деформации, следствием чего является их секвестрация в селезенке; 3) в результате может развиваться гемолитическая анемия. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — количество, как правило, в норме, тромбоциты — количество, как правило, в норме, эритроциты — средняя концентрация Hb в эритроците повышена, усредненный объем эритроцита в норме или снижен, среднее содержание Hb в эритроците — в норме, количество ретикулоцитов повышено (5—20%), в мазке крови видны эритроциты с диффузной базофилией, сфероциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, осмотическая резистентность эритроцитов снижена. Биохимический анализ крови: уровень непрямого билирубина повышен, уровень уробилиногена в моче и кале повышен, уровень лактатдегидрогеназы повышен, уровень гаптоглобина снижен. Костный мозг — гиперплазия эритроидного мазка.

Сходную с микросфероцитарной анемией клиническую картину имеет также редкая форма анемии, обусловленная наследственной энзимопатией эритроцитов — дефицитом пируваткиназы.

Диагностические критерии дефицита пируваткиназы. Клинические признаки: наследуется по аутосомно-рецессивному типу, самые тяжелые типы клинического течения недостаточности манифестируют в младенчестве, у гомозигот имеются клинические проявления болезни, известны сообщения о приобретенном дефиците пируваткиназы, может про-

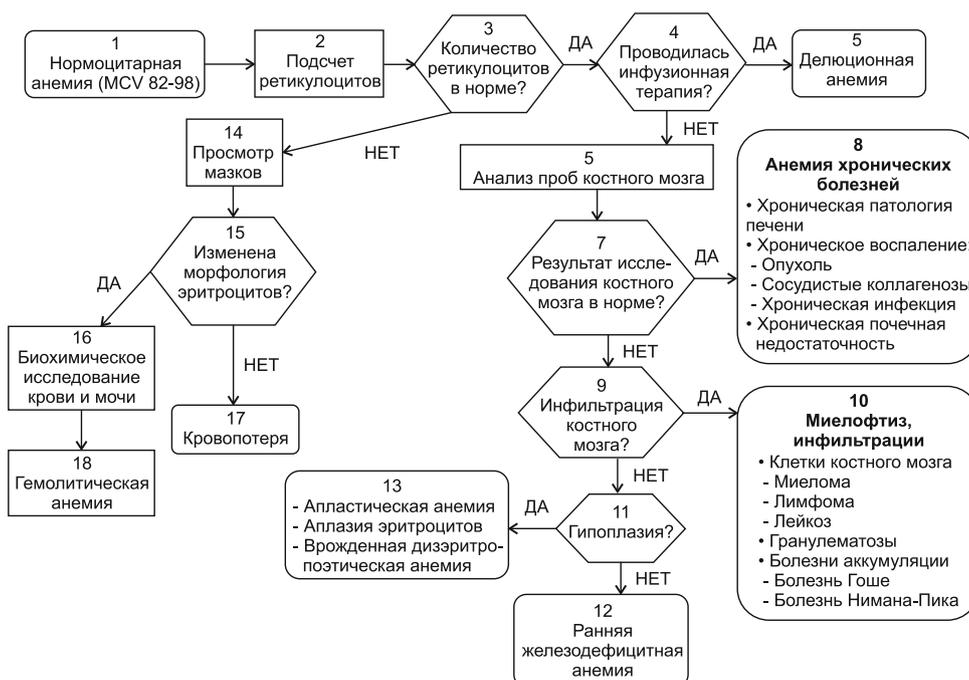


Рис. 2. Алгоритм диагностики нормоцитарной анемии.

являться как в форме тяжелой гемолитической анемии новорожденных, так и протекать бессимптомно, могут наблюдаться спленомегалия, желтуха и камни желчного пузыря. Патология: является вторым по распространенности дефицитом фермента эритроцитов; в результате того, что количество аденозинтрифосфата не может быть поддержано на нормальных уровнях, заменяется мембрана эритроцита; из-за потери калия развивается обезвоживание эритроцита, формируются эхиноциты, не способные к обратному деформированию в селезеночных таяжах, вследствие чего происходит гемолиз. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — без морфологических и количественных особенностей; тромбоциты — без морфологических и количественных особенностей; эритроциты — специфические морфологические признаки отсутствуют; могут наблюдаться эхиноциты и макроциты, количество ретикулоцитов повышено, нормоцитарная/нормохромная анемия, осмотическая резистентность эритроцитов в норме. Красный костный мозг — эритроидная гиперплазия.

Сложно дифференцировать пароксизмальную ночную гемоглобинурию (болезнь Маркиафавы—Микели) и гемолитическую форму аутоиммунной гемолитической анемии. При диагностике последней, кроме выявления гемолитических, важно учитывать наличие лейкоцитоза и эффективность кортикостероидов. Свойственную пароксизмальную ночную гемоглобинурию цитопению наблюдают и при гипопластической анемии, но при пароксизмальном ночном гемоглобинурии всегда можно обнаружить гемосидеринурию, даже если нет бурных кризов с выделением черной мочи.

Диагностические критерии пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Клинические признаки: редкое нарушение с возможной тяжелой анемией; на фоне хронического гемолиза проявляются острые эпизоды внутрисосудистого гемолиза; гемоглобинурия при мочеиспускании после сна — не универсальная находка; рецидивные окклюзии вен могут привести к эмболиям легочной артерии и тромбозу брыжеечной и печеночной вен; может быть спровоцирована хирургическим вмешательством, переливанием крови или инфекциями; выделяют три типа эритроцитов пароксизмальной ночной гемоглобинурии, выявление которых коррелирует с клинической тяжестью течения процесса [16]. Патология: соматическая мутация в стволовых клетках костного мозга; клональное нарушение гемопоэза, вызванное дефицитом фосфатидилинозитол гликана класса А; патологическая восприимчивость к лизису, обусловленному комплементом; комплементзависимый стимулятор гемопоэза регулирует активность C_3 -конвертазы — одного из недостающих белков, потеря поверхностного связывающего белка обусловлена дефицитом глюкофосфатидилинозитоловых якорей; может перейти в острый миелобластный лейкоз и миелодисплазию. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — нейтропения (активность щелочной фосфатазы лейкоцитов ослаблена); тромбоциты — тромбоцитопения, патологическая функция тромбоцитов; эритроциты — гемолитическая анемия; железodeficit может развиваться с хроническим гемолизом; активность ацетилхолинэстеразы снижена. Биохимический анализ крови: уровень гаптоглобина сыворотки снижен; уровень метамальбумина повышен; гемоглобинурия; гемосидеринурия; положительный результат пробы Хема; сахарозная проба — самая распространенная проба для выявления скрытой формы за-

болевания. Иммунофенотип: содержание клеток CD59⁺ CD55⁺ снижено.

Диагностические критерии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Клинические признаки: клиническая симптоматика отсутствует, если пациент не подвергается воздействию химических веществ, лекарств-оксидантов или тяжелой инфекции; хронический гемолиз; желтуха не видна; боли в животе и области поясницы; моча темная или черного цвета из-за гемоглобинурии; классификация клинических проявлений энзимопатии основана на степени гемолиза и дефицита фермента; клинически значимые классы I, II и III [28]. Патология: ген, ответственный за синтез глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, расположен на X-хромосоме; эритроциты, дефицитные по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе, восприимчивы к окислению и гемолизу; Hb, окисленный в метгемоглобин, преципитирует в виде телец Гейнца; тельца Гейнца прикреплены внутри к мембране эритроцитов, вызывают повышение проницаемости ее катионами, высокую осмотическую резистентность эритроцитов и их ригидность; эритроциты имеют ригидную цитолемму и Hb, концентрирующийся в одной части цитозоля. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — количество повышено во время приступов; тромбоциты — в норме; эритроциты — нормоцитарная/нормохромная анемия; содержание ретикулоцитов в крови после гемолитических кризов повышено; тельца Гейнца; полихромазия; сфероциты единичные; дегмациты; положительные результаты флюоресцентного скринингового теста свидетельствуют о дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; количественное прямое исследование ферментов в эритроцитах свидетельствует о снижении в них уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; тест на тельца Гейнца положительный. Биохимический анализ крови: могут быть повышены уровни непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы, снижение уровня гаптоглобина во время приступов.

Классифицируют гемолитические анемии часто на основании причин гемолиза. Гемолитические анемии различаются по месту разрушения эритроцитов [17, 18, 24, 27]. Это может происходить внутри сосудистого русла и вне сосуда, главным образом в клетках моноцитарно-макрофагальной системы селезенки. Важно иметь в виду, что при любом гемолизе следует учитывать возможность его развития в результате действия лекарственных препаратов. После того как наличие гемолиза установлено, выясняют его причину. В первую очередь исключают аутоиммунный гемолиз, выполнив пробы Кумбса. В обычном неспециализированном стационаре с помощью постановки проб Кумбса на наличие антиэритроцитарных антител можно дифференцировать аутоиммунный (приобретенный или идиопатический) от неаутоиммунного (внутриэритроцитарного) варианта гемолитической анемии.

После установления наличия гемолитической анемии и исключения любого системного заболевания соединительной ткани и лимфопролиферативных новообразований дальнейший дифференциально-диагностический процесс — компетенция специалиста-гематолога. В сложных случаях возможен перевод пациента в специализированное гематологическое учреждение. Хотя к этому следует прибегать лишь в крайних случаях, поскольку необходимые лабораторные исследования могут и должны производиться в большинстве случаев амбулаторно.

Лабораторная диагностика гемолиза представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1
Лабораторная диагностика гемоллиза

Методика	Умеренный гемоллиз (продолжительность жизни эритроцитов 20—40 дней)	Выраженный гемоллиз (продолжительность жизни эритроцитов 5—20 дней)
Гематологическая		
Рутинный анализ крови	Полихроматофилия ↑	Полихроматофилия ↑↑
Количество ретикулоцитов		
Исследование костного мозга	Эритроидная гиперплазия	Эритроидная гиперплазия
Плазма или сыворотка крови		
Билирубин	↑ Неконъюгированный	↑ Неконъюгированный
Гаптоглобин	↓, отсутствует	Отсутствует
Гемопексин	Нормальный, ↓	↓, отсутствует
Гемоглобин крови	↑	↑↑
Лактатдегидрогеназа	↑ (варьирует)	↑↑ (варьирует)
Метгемальбумин	0	+*
Моча		
Билирубин	0	0
Уробилиноген	Варьирует	Варьирует
Гемосидерин	0, +	+
Гемоглобин	0	+*

Примечание. * внутрисосудистый гемоллиз. Источник: Rosse W., Bunn H.F.: НРИМ-13, р. 1743.

Гемолизинная форма аутоиммунной гемолитической анемии. При ее диагностике, кроме выявления гемолизинов, важно учитывать наличие лейкоцитоза и эффективность кортикостероидов. Свойственная пароксизмальной ночной гемоглобинурии цитопения наблюдается и при гипопластической анемии, но при пароксизмальной ночной гемоглобинурии всегда можно обнаружить гемосидеринурию, даже если у больного нет бурных кризов с выделением черной мочи.

Нормохромную анемию, протекающую с угнетением эритроидного роста кроветворения, необходимо отличать не только от парциального варианта гипопластической анемии, но и от аутоиммунных состояний, которые определяет выработка антител к эритрокариотам. При этом в периферической крови выявляют анемию с выраженным уменьшением количества ретикулоцитов. Диагностику решает серологическое обследование.

Анемии вследствие первичных нарушений костного мозга. При диагностике этих анемий большое значение придается изучению мазка периферической крови. При миелодиспластическом синдроме, например, очень часто повышен показатель RDW. Мазок периферической крови позволяет обнаружить овальные макроциты, гипосегментированные нейтрофилы (псевдопельгеровская аномалия Pelger—Huet), моноцитоз. В костном мозге выявляют инфильтраты миело-моноцитарных метаплазий, метастазы раковых клеток, ядродержащие клетки эритропоэза и незрелые миело-

идные клетки. Это может свидетельствовать и о миеломе. Тяжелую анемию наблюдают при апластическом состоянии костного мозга.

Диагностические критерии апластической анемии. Клинические признаки: слабость, головокружение, склонность к геморрагиям, инфекционные осложнения [12, 15, 24]. Патология: 1) панцитопения (идиопатическая, обусловленная воздействием химических агентов; воздействием антимикробных лекарственных препаратов, иммунологическими нарушениями; воздействием ионизирующей радиации, вирусными инфекциями); 2) снижение содержания недифференцированных клеток (CD34-лимфоцитов); 3) примерно в четверти случаев пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Данные лабораторных исследований: лейкоциты — количество нейтрофилов снижено, количество лимфоцитов в норме; тромбоциты — количество снижено, эритроциты — нормоцитарная, нормохромная анемия, но может носить несколько макроцитарный характер; RDW в норме; количество ретикулоцитов в крови снижено. Красный костный мозг — гипоклеточность.

Гиперхромные и макроцитарные анемии. В основе развития гиперхромной анемии чаще всего лежит дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты [14, 20, 25]. В связи с этим в принятых у нас классификациях выделяют витамин В₁₂-дефицитную и фолиево-дефицитную анемию. Ни по показателям периферической крови, ни по данным стеральной пункции отличить их невозможно. Следует помнить, что наличие нормального ЦП не исключает наличия мегалобластной анемии. В этом случае в диагностике помогают характерные изменения в клиническом анализе крови. Морфология мазка периферической крови при мегалобластной анемии довольно характерна и может способствовать ее правильному распознаванию. В дифференциальной диагностике помогают некоторые особенности клинических проявлений пернициозной анемии, а также исследование содержания витамина В₁₂ и фолатов в крови больного. Основным методом верификации диагноза мегалобластной анемии остаются стеральная пункция и определение в крови содержания витамина В₁₂ (в норме его уровень

Т а б л и ц а 2
Анемии, вызванные снижением продукции эритроцитов

Эритроцитарные индексы	Костный мозг	Дополнительные лабораторные тесты	Диагноз
Гипохромная, микроцитарная (↓ СКО)	Железа нет Железо есть Кольцевидные сидеробласты	↓Fe, ↑ОЖСС НЬА ₂ , ↑ НЬF ↓НЬА ₂	Дефицит железа β-талассемия Сидеробластическая анемия
Макроцитарная (↑ СКО)	Мегалобластический	↓В ₁₂ в сыворотке крови, ахлогридия ↓фолатов в сыворотке крови	Недостаточность витамина В ₁₂ , пернициозная анемия Недостаточность фолиевой кислоты
Нормохромная, нормоцитарная	Нормальный	↓Fe, ↓ОЖСС ↑креатинина Измененные ФПП	Анемия при хроническом воспалении Анемия при уремии Анемия при хроническом воспалении
	Апластический	↓Т ₄ Панцитопения	Анемия при микседеме Апластическая анемия
Нормобласты, клетки «падающей капли»	Инфильтрированный: опухоль, лимфома и т. д. Фиброз	↑ЩФ	Миелофтиз Миелоидная метаплазия

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза лейкоцитов; ФПП — функциональные пробы печени; СКО — средний клеточный объем. Источник: Bunn H.F.: НРИМ-13, р. 314.

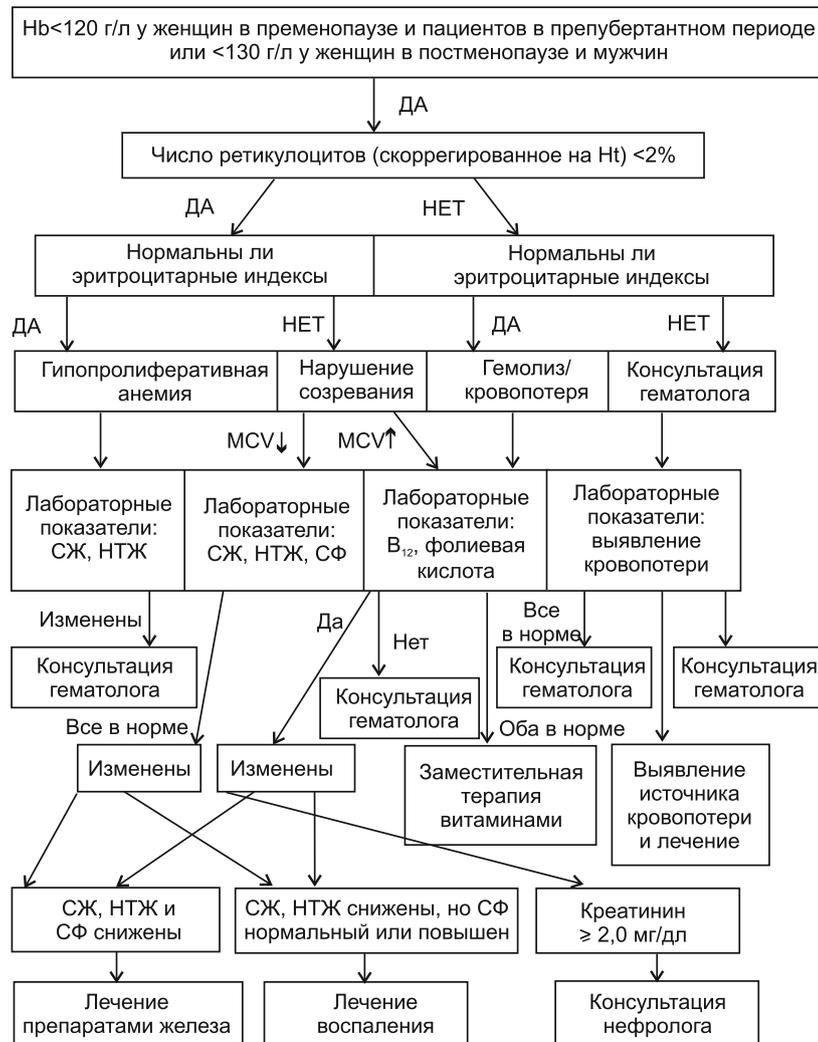


Рис. 3. Алгоритм диагностики анемии с использованием критериев ВОЗ.

колеблется от 180 до 1132 нг/мл). Стернальную пункцию следует выполнять до назначения витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. При яркой клинической картине и характерных изменениях в периферической крови стернальная пункция необязательна.

Диагностические критерии дефицита витамина В₁₂ (пернициозная анемия). Клинические признаки: обычно наблюдается у лиц старше 60 лет; начало заболевания постепенное; утомляемость, слабость, кожа бледная, желтовато-восковидная; «лакированный» язык; жалобы со стороны ЖКТ, парестезии, психические нарушения, спастическая походка. Патология: 1) патологически измененный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и неэффективный гемопоэз. Причины: недостаточность в диете витамина В₁₂; антитела к внутреннему фактору или к обкладочным клеткам желудка; всасывание в подвздошной кишке уменьшено; анатомические дефекты структур, являющихся местом поступления в организм витамина В₁₂; дефицит транскобаламина II; нарушения метаболизма клетки (закись азота). Данные лабораторных исследований: лейкоциты — нейтропения, гиперсегментированные нейтрофилы и эозинофилы; тромбоциты — тромбоцитопения, выявляются гигантские тромбоциты; эритроциты — макроцитарная, нормохромная анемия; овальные макроциты; анизоцитоз, пойкилоцитоз; ядерные эритроциты на мазке периферической крови; тельца

Хауэлла—Жолли, базофильная зернистость, кольца Кэбота; количество ретикулоцитов относительно нормальное, но индекс продукции ретикулоцитов менее 2. Красный костный мозг — гиперклеточный, соотношение миелоидные/эритроидные клетки — 1:1, мегалобластное кроветворение в эритроидной, гранулоцитарных и мегакариоцитарной линиях клеток, выявляют гигантские метамиелоциты. Биохимический анализ крови: уровень лактатдегидрогеназы повышен, уровень неконъюгированного билирубина повышен, уровень гаптоглобина снижен, железа — повышен, витамина В₁₂ — снижен.

Неэффективность лечения витамином В₁₂ больного мегалобластной анемией (отсутствие ретикулоцитарного криза) может косвенно свидетельствовать о дефиците фолатов.

Диагностические критерии дефицита фолиевой кислоты. Клинические признаки: обычно поражаются ЖКТ и гемопоэз, нервная система не поражается; анемия развивается спустя 2—3 мес после недостаточного поступления фолиевой кислоты с пищей и может быть тяжелой, иногда наблюдается спленомегалия; в анамнезе пациента — извращение вкуса (на фоне психического расстройства), хронический алкоголизм или недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей в связи с неадекватным питанием в качественном или количественном отношении; глоссит. Патология: нарушение синтеза ДНК, вызванное дефицитом фолиевой кислоты (неэффективный гемопоэз, недостаточность поступления фолиевой кислоты с пищей может привести к снижению ее уровня в крови уже через 1 мес, повышенный расход (беременность), мальабсорбция, нетропическое спру (целиакия), тропическое спру, медикаментозная терапия, фенитоин, метотрексат).

Данные лабораторных исследований: лейкоциты — гранулоцитопения, гиперсегментированные нейтрофилы; тромбоциты — тромбоцитопения; эритроциты — макроцитарная, нормохромная анемия; наличие макроэритроцитов; наличие ядерных эритроцитов; тельца Хауэлла—Жолли, кольца Кэбота, базофильная зернистость; количество ретикулоцитов в норме или снижено; отсутствие полихромазии; RDW увеличена. Красный костный мозг — мегалобластные предшественники эритроцитов, могут быть видны гигантские миелоциты и метамиелоциты, количество мегакариоцитов повышено, в них могут выявлять гипердольчатость.

Биохимический анализ крови: уровни непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови повышены, уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови и в эритроцитах снижен, уровень метилмалоновой кислоты в сыворотке крови в норме, уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови в норме или снижен, уровень гомоцистеина повышен.

Лабораторная диагностика анемических состояний, вызванных снижением продукции эритроцитов, представлена в табл. 2.

Алгоритм диагностики анемии с использованием критериев ВОЗ представлен на рис. 3.

Заключение. Цель данной работы: повышение знаний врачей по проблеме дифференциальной диагностики анемий, не связанных с обменом железа. Предлагается, что данная работа поможет избежать типичных ошибок в диагностике, уменьшит процент недиагностированных анемий, не связанных с обменом железа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 5, 14—17, 19—21, 25—26 см. References)

1. Воробьев П.А. *Анемический синдром в клинической практике*. М.: Ньюдиамед; 2001.
2. Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9): 443.
3. Окороков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов. Том 4. Диагностика болезней системы крови*. М.: Медицинская литература; 2001.
4. Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии: в 3-х томах*. М.: Ньюдиамед; 2002—2004.
6. Байрамалибеги И.Э., Рагимов А.А., Кириленко А.С., Таричко Ю.В. Алгоритм диагностики анемий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2006; (1): 12—20.
7. Андерсон Ш. *Атлас гематологии*. Перевод с английского. М.: Логосфера; 2007.
8. Баранов А.А., ред. *Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных*. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
9. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемии хронических заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2014; (2): 50—5.
10. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Пациент с анемией на амбулаторном приёме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(3): 67—78.
11. Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Бизенкова М.Н., Моррисон В.В. Лекция 3. Дизэритропоэтические анемии. Классификация. Этиология и патогенез жезодефицитной анемии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (6-1): 155—9.
12. Фридман М.Л. Гемолитическая анемия. В кн.: Дэнхем М.Дж., Чанарин И., ред. *Болезни крови у пожилых*. Перевод с английского. М.: Медицина; 1989: 352.
13. Демидова А.В., Сысоев Н.А. Вопросы диагностики и терапии В12-дефицитной анемии. *Клиническая медицина*. 1996; (1): 59—60.
18. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. *Апластическая анемия. Иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение*. Новосибирск: Наука; 2008.
22. Айсариева Б.К., Раймжанов А.Р., Айтбаев К.А. Апластическая анемия: современные представления о патогенезе и терапии. *Молодой ученый*. 2011; (9): 228—35.
23. Соколова Т.А. Генетические аспекты наследственных гемолитических анемий (мембранопатий). *Успехи современного естествознания*. 2012; (10): 26—33.
24. Соколова Т.А. Генетические аспекты наследственных гемолитических анемий (энзимопатий). *Успехи современного естествознания*. 2012; (10): 34—42.
27. Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А. Лекция 4. Дизэритропоэтические анемии. Этиология и патогенез В12-дефицитной анемии, гематологическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (6-1): 159—62.
28. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Невважай Т.А. Лекция 5. Гемолитические анемии, Классификация, механизмы развития и гематологическая характеристика врожденных и наследственных гемолитических анемий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (6-1): 162—7.
29. Меньшиков В.В., ред. *Методики клинических лабораторных исследований*. М.: Лабор; 2008.

REFERENCES

1. Vorob'ev P.A. *Anemic Syndrome in Clinical Practice [Anemicheskij sindrom v klinicheskoy praktike]*. Moscow: N'yudiamed; 2001. (in Russian)

2. Dvoretzkiy L.I. *Hypochromic anemia. Consilium Medicum*. 2001; 3(9): 443. (in Russian)
3. Okorokov A.N. *Diagnosis of Internal Diseases. Volume 4. Diagnosis of Hematologic Diseases [Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. Tom 4. Diagnostika bolezney sistemy krovi]*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2001. (in Russian)
4. Vorob'ev A.I., ed. *Hematology Guidelines: in 3 volumes [Rukovodstvo po gematologii: v 3-kh tomakh]*. Moscow: N'yudiamed; 2002—2004. (in Russian)
5. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *New Eng. J. Med.* 2005; 352(10): 1011—23.
6. Bayramalibeyli I.E., Ragimov A.A., Kirilenko A.S., Tarichko Yu.V. Algorithm for the diagnosis of anemia. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2006; (1): 12—20. (in Russian)
7. Anderson S., Poulsen K.B. *Anderson's Atlas of Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
8. Baranov A.A., ed. *Clinical Guidelines. Standards for the Management of Patients. Issue 2 [Klinicheskie rekomendatsii. Standarty vedeniya bol'nykh. Vypusk 2]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
9. Andreichev N.A., Baleeva L.V. Anemia of chronic disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (2): 50—5. (in Russian)
10. Vertkin A.L., Khovasova N.O., Laryushkina E.D., Shamaeva K.I. Patients with anemia in the outpatient clinic. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(3): 67—78. (in Russian)
11. Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Bizenkova M.N., Morrison V.V. Lecture 3. Dyserythropoietic anemia. Classification. Etiology and pathogenesis of iron deficiency anemia. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; (6-1): 155—9. (in Russian)
12. Denham M.J., Chanarin I., eds. *Blood Disorders in the Elderly*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.
13. Demidova A.V., Sysoev N.A. Questions of diagnosis and therapy of B12 deficiency anemia. *Klinicheskaya meditsina*. 1996; (1): 59—60. (in Russian)
14. Kojima S., Frickhofen N., Deeg H.J., Okamoto S., Marsh J., Teramura M. et al. Aplastic anemia. *Int. J. Hematol.* 2005; 82(5): 408—11.
15. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927—35.
16. Chan C.W., Liu S.Y., Kho C.S., Lau K.H., Liang Y.S., Chu W.R. et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2007; 29(3): 163—71.
17. Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., Clark R.E., George J.N., Gratwohl A. et al. *Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica*. 2007; 92(1): 95—100.
18. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Kozlov V.A. *Aplastic Anemia. Immunopathogenesis, Clinic, Diagnostics, Treatment [Aplasticheskaya anemiya. Immunopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie]*. Novosibirsk: Nauka; 2008. (in Russian)
19. Garratty G. The James Blundell Award Lecture 2007: Do we really understand immune red cell destruction? *Transfus. Med.* 2008; 18(6): 321—34.
20. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116(20): 4060—9.
21. Lechner K., Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010; 116(11): 1831—8.
22. Aysarieva B.K., Raymzhanov A.R., Aytbaev K.A. Aplastic anemia: current understanding of the pathogenesis and therapy. *Molodoy uchenyy*. 2011; (9): 228—35. (in Russian)
23. Sokolova T.A. Genetic aspects of hereditary hemolytic anemias (membranopathy). *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2012; (10): 26—33. (in Russian)
24. Sokolova T.A. Genetic aspects of hereditary hemolytic anemias (enzimopathy). *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2012; (10): 34—42. (in Russian)
25. Sutherland D.R., Keeney M., Illingworth A. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria (PNH) clones by flow cytometry. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2012; 82B: 195—208.
26. Camaschella S. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2013; 160(1): 12—24.
27. Morrison V.V., Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A. Lecture 4. Dyserythropoietic anemia. Etiology and pathogenesis of B12-deficiency anemia hematological response. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; (6-1): 159—62. (in Russian)