

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., Харьковский национальный медицинский университет

# Современные подходы к диагностике анемий



А.Н. Беловол

**Анемия является одной из наиболее частых причин обращения к врачу детей, молодых женщин и особенно пожилых людей.**

Причинами высокой распространенности анемии в развивающихся странах являются недоедание, наследственные, паразитарные и инфекционные заболевания. Особо следует подчеркнуть резкий рост распространенности анемии у лиц старше 60 лет. В популяционных исследованиях установлена прямая корреляционная связь между анемией и возрастом. Причем распространенность анемии выше у женщин в возрасте до 65 лет, тогда как у мужчин — в более старшей возрастной группе. По-видимому, объяснением такой закономерности является то, что потери железа у женщин связаны с чрезмерными менструальными кровотечениями и деторождением в отличие от мужчин, у которых заболеваемость анемией возрастает в более старшем возрасте.

По определению ВОЗ анемия представляет собой состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина (<130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин). Исключение составляют новорожденные, дети и беременные, для которых разработаны специальные таблицы с указанием норм содержания гемоглобина в крови. Следует иметь в виду, что у афроамериканцев этот показатель отличается от такового у представителей европеоидной расы. В связи с этим E. Beutler и соавт. предложили меньшие значения нижней границы гемоглобина (на 1-2 г) у лиц негроидной расы. Следует отметить, что диапазон нормальных значений концентрации гемоглобина в крови может изменяться в зависимости от анализируемой популяции, возраста, пола, экологической ситуации и особенностей питания. В определение анемии ряд авторов включают также снижение содержания эритроцитов или гематокрита. Однако в некоторых ситуациях при микроцитарной анемии, в частности талассемии, количество эритроцитов в единице объема крови повышается (ложный эритроцитоз).

Таким образом, термин «анемия» указывает на изменения в анализах крови и является одним из симптомов патологических состояний. Поэтому при определении анемии необходимо направить диагностический поиск на уточнение этиологического фактора ее развития. Выявление анемии представляется важным по нескольким причинам. Так, анемия может быть первым признаком основного заболевания, в частности опухолевого процесса желудочно-кишечного тракта или других заболеваний, которые могут привести к летальному исходу, если своевременно не диагностировать основное заболевание. С другой стороны, сама анемия может быть причиной снижения качества жизни и выживаемости пациентов, увеличения риска развития тяжелых состояний, таких как деменция, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и других,

включая летальный исход, а также увеличения риска осложнений медикаментозной терапии.

Анемия приводит к развитию тканевой гипоксии и инициирует компенсаторные механизмы, сопровождающиеся появлением симптомов и признаков, характерных для анемического синдрома. К общим симптомам анемий относятся:

- слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, сонливость;
- головокружение, головные боли, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами;
- сердцебиение при небольшой физической нагрузке или в покое;
- одышку при небольшой физической нагрузке или в покое.

У пациентов с ишемической болезнью сердца первой жалобой может быть учащение приступов стенокардии при незначительной физической нагрузке. Характер и выраженность жалоб при анемии разнообразны и зависят от вида, степени тяжести анемии, скорости ее развития и индивидуальных особенностей больного.

При физикальном обследовании отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, хотя отсутствие бледности не исключает анемии.

## Классификация анемий

В практическом здравоохранении наиболее распространена классификация анемий по степени тяжести: анемии легкой степени (гемоглобин 91-119 г/л), средней степени тяжести (гемоглобин 70-90 г/л), тяжелые (гемоглобин <70 г/л).

Кроме того, в повседневной клинической практике с учетом доступности в нашей стране автоматических гемоанализаторов представляется важной классификация по морфологии эритроцитов (в зависимости от среднего корпускулярного объема эритроцитов — MCV): микроцитарные (MCV ≤80 фл), нормоцитарные (MCV 81-94 фл) и макроцитарные анемии (MCV ≥95 фл). Следует отметить, что MCV не позволяет получить информацию об однородности популяции эритроцитов. Важным дополнением к MCV является кривая распределения эритроцитов с индексом дисперсии, получаемая при исследовании на гематологическом анализаторе, представленная в виде ширины распределения эритроцитов по объему (RDW).

По среднему содержанию гемоглобина в эритроцитах (MCH) различают гипохромные (<27 пг), нормохромные (27-33 пг) и гиперхромные (>33 пг) анемии. По сочетанию MCV и MCH выделяют анемии гипохромные (низкие MCV и MCH), макроцитарные (увеличение MCV), нормохромные нормоцитарные (MCV и MCH в пределах нормы).

## Микроцитарная анемия

При выявлении микроцитарной анемии следует исключить три основные причины ее развития: железодефицитную анемию (ЖДА), талассемию и анемию при хронических заболеваниях. Крайне редко встречается сидеробластная анемия, поэтому она не рассматривается при первичном осмотре, если нет указаний в анамнезе на контакт со свинцом.

Наиболее частой причиной микроцитарной анемии является дефицит железа. Поэтому первый шаг в диагностике анемии должен быть сфокусирован на подтверждении или исключении ЖДА. Решающее значение в диагностике ЖДА принадлежит определению ферритина в сыворотке крови: при его снижении подтверждается дефицит железа (рис. 1). Обращает на себя внимание, что такие показатели метаболизма железа, как уровень железа в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки и трансферрин, не

приобретают вытянутую форму, появляются овалциты. Количество лейкоцитов, тромбоцитов и характер лейкоцитарной формулы, как правило, не изменяются. Однако при тяжелом дефиците железа могут отмечаться нейтропения и, реже, тромбоцитопения.

Анализ показателей крови, получаемых с помощью гематологического анализатора, позволяет диагностировать микроцитарную анемию. Этот тип анемии в сочетании с повышением RDW свидетельствует в пользу ЖДА, а для анемии вследствие воспалительных заболеваний характерно увеличение RDW и нормальное значение MCV. Для диагностики ЖДА и анемии при хронических заболеваниях определяют содержание растворимого рецептора трансферрина в сыворотке крови. Этот показатель возрастает при ЖДА и не изменяется при анемии хронических заболеваний. С этой же целью определяют содержание ферритина и цинкпротопорфирина в эритроцитах.



Рис. 1. Диагностический алгоритм микроцитарной анемии (А. Tefferi, 2005, с изменениями)

позволяют с уверенностью дифференцировать ЖДА от анемии хронических заболеваний.

При ЖДА гематологические показатели следующие: гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, цветной показатель снижен до 0,6-0,7, выявляются анизоцитоз и пойкилоцитоз. В тяжелых случаях эритроциты

У мужчин, а также у женщин в постменопаузе обязательным является исключение скрытого кровотечения. При положительном тесте на скрытую кровь (в стуле), что чаще встречается у мужчин, следующим диагностическим шагом является проведение колоноскопии,

Продолжение на стр. 40.

# Современные подходы к диагностике анемий

Продолжение. Начало на стр. 39.

поскольку имеются данные о наличии прямой взаимосвязи между положительным значением данного теста с аденокарциномой. Если не удается определить причину кровотечения, проводят эзофагогастродуоденоскопию и при необходимости другие исследования.

Наиболее частой причиной анемии у женщин в пременопаузе являются маточные кровотечения (мено- и метроррагии, опухоли матки и др.). Поэтому при сборе анамнеза особое внимание следует обратить на выраженность менструальных кровотечений. Несмотря на то что этот показатель является в определенной мере субъективным, он позволяет выделить подгруппу женщин без чрезмерных менструальных кровотечений, нуждающихся в проведении теста на скрытое кровотечение, а при положительном результате последнего – в обследовании желудочно-кишечного тракта. В случаях, когда тест на скрытое кровотечение отрицательный, необходимо направить диагностический поиск в сторону половой системы.

Микроцитоз в сочетании с нормальным содержанием ферритина в сыворотке крови направляет к диагностике наследственных заболеваний. В случае если микроцитоз отмечался ранее, предполагается наследственный характер заболевания и требуется исключение талассемии. Следует отметить, что для талассемии характерна микроцитарная анемия, ассоциированная с увеличением количества эритроцитов. Вместе с тем при талассемии может отмечаться микроцитоз без анемии. Для талассемии характерны полихромазия, базофильная зернистость эритроцитов, нормальные значения RDW. Следует отметить, что начальным тестом для выявления талассемии является электрофорез гемоглобина, однако в ряде случаев необходимо проведение генетического тестирования.

Микроцитарная анемия также наблюдается при анемии хронических заболеваний и наследственной и приобретенной сидеробластной анемии. Последняя встречается крайне редко и характеризуется увеличением RDW, наличием диморфизма эритроцитов и содержанием в пунктате костного мозга сидеробластов.

Анемия при хронических заболеваниях обычно нормоцитарная. Однако при некоторых системных заболеваниях, в частности при сахарном диабете, хронических инфекциях, ревматоидном артрите, лимфоме Ходжкина, болезни Кастельмана, почечноклеточном раке и миелофиброзе с миелоидной метаплазией, определяется микроцитарная анемия. Для первых трех заболеваний характерна легкая степень микроцитоза, при которой наблюдаются нормальные значения RDW и отсутствуют морфологические изменения в мазках периферической крови. Микроцитарная анемия, ассоциируемая с лимфомой Ходжкина, болезнью Кастельмана или почечноклеточным раком, часто сопровождается системными проявлениями, включающими лихорадку и другие симптомы, такие как зуд (лимфома Ходжкина), лимфаденопатия (лимфома Ходжкина, болезнь Кастельмана), моноклональная гаммапатия (болезнь Кастельмана), гематурия (почечноклеточный рак) или спленомегалия

(миелофиброз с миелоидной метаплазией, лимфома Ходжкина, болезнь Кастельмана). При миелофиброзе с миелоидной метаплазией в мазках периферической крови отмечается лейкоэритробластическая картина (наличие ядер эритроцитов и незрелых миелоидных клеток); в этом случае с диагностической целью проводят пункцию костного мозга.

## Нормоцитарная анемия

При выявлении нормоцитарной анемии в первую очередь следует исключить такие этиологические факторы, как пищевая недостаточность (алиментарные анемии), хроническая почечная недостаточность и гемолитическая анемия (рис. 2).

Нормоцитарная анемия вследствие недостаточного питания может быть результатом как дефицита железа, так и дефицита витамина В<sub>12</sub>/фолиевой кислоты, несмотря на их обычную ассоциацию соответственно с микро- и макроцитарной анемиями. В связи с этим на начальном этапе диагностики нормоцитарной анемии следует определить содержание ферритина и витамина В<sub>12</sub>/фолатов в сыворотке крови.

При легкой степени почечной недостаточности морфологические изменения в клиническом анализе крови могут не определяться, так же как содержание эритропоэтина в сыворотке крови может находиться в пределах нормальных значений. В этом случае важным диагностическим критерием является исследование содержания креатинина в сыворотке крови. С увеличением степени тяжести почечной недостаточности увеличивается степень анемии.

При подозрении на гемолитическую анемию проводится определение в крови концентрации лактатдегидрогеназы (ее повышение свидетельствует об увеличенной клеточной деструкции), непрямого билирубина (увеличение говорит о повышенном катаболизме гемоглобина), гаптоглобина (белка, связывающего свободный гемоглобин) и содержания ретикулоцитов (подтверждающих состояние регенераторного ответа костного мозга). Однако эти показатели не указывают на происхождение гемолиза. У пациентов с протезированными клапанами также следует исключить гемолиз; полезным считается определение в моче гемосидерина.

При положительном результате указанных неспецифических показателей проводится исследование шистоцитов в периферической крови (внутриклеточный гемолиз), тест Кумбса (аутоиммунный гемолиз), определение осмотической стойкости эритроцитов у пациентов со сфероцитозом (внесосудистый гемолиз), а также исследования, направленные на исключение гемолиза, индуцированного лекарственными средствами.

Более редкими причинами нормоцитарной анемии являются хронические заболевания или первичные опухоли костного мозга. Наряду с этим следует иметь в виду, что к развитию нормоцитарной анемии может привести хронический алкоголизм (более часто встречается макроцитарная анемия), лучевая терапия, прием лекарственных средств (химиопрепаратов, иммуносупрессивных средств), неоплазия (инфильтрация костного мозга), недавняя травма или хирургические вмешательства.

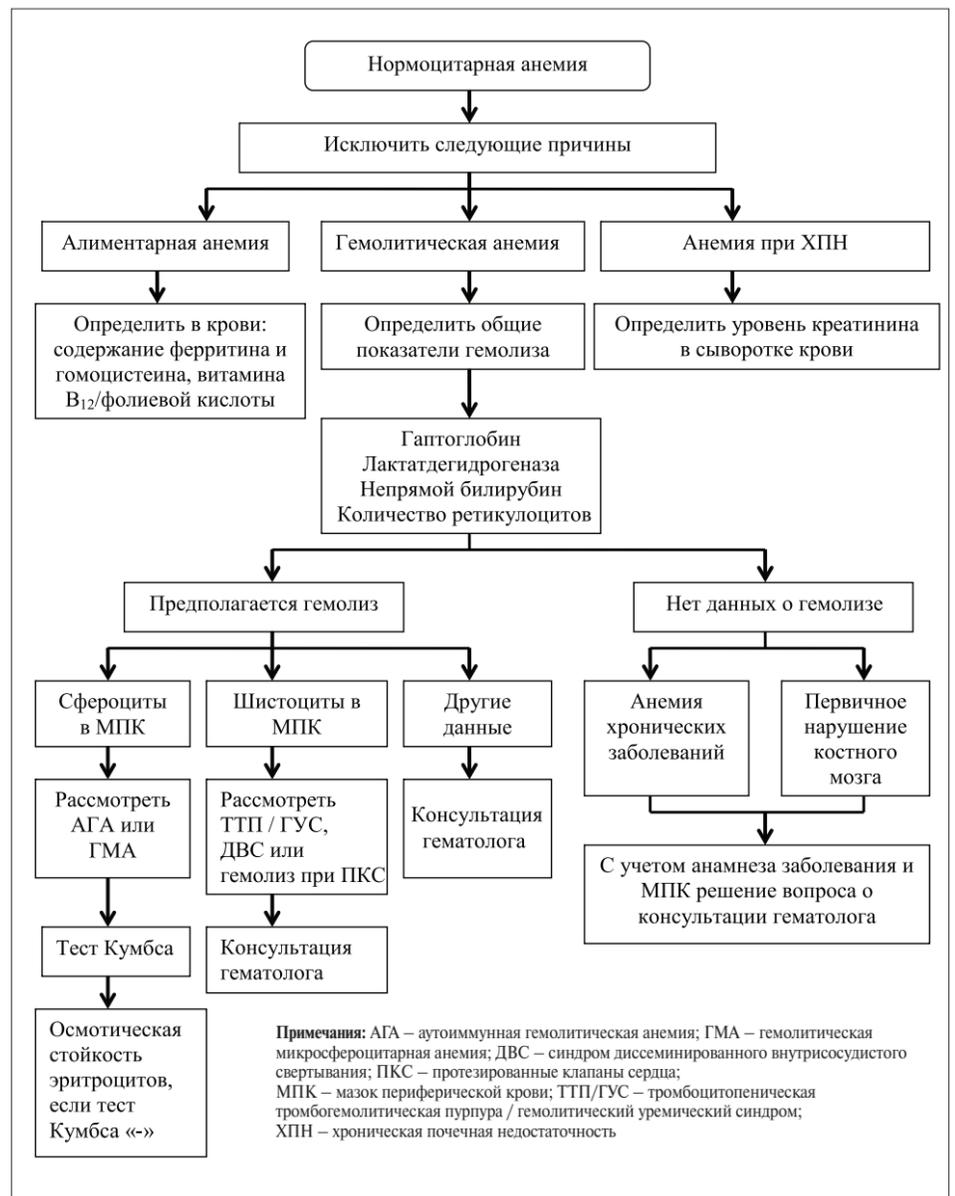


Рис. 2. Диагностический алгоритм нормоцитарной анемии (А. Tefferi, 2005, с дополнениями)

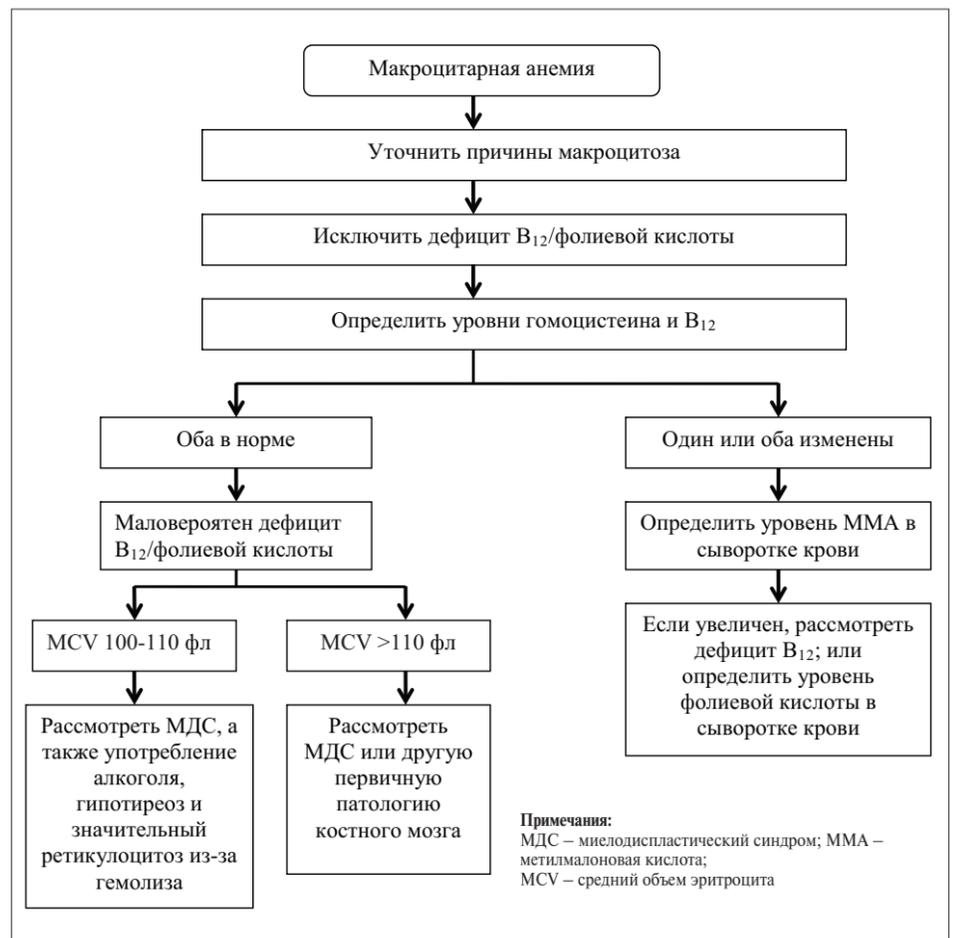


Рис. 3. Диагностический алгоритм макроцитарной анемии (А. Tefferi, 2005, с изменениями)

Наличие сопутствующей патологии или именно этот вид анемии по распространенности находится после ЖДА. Анемия при хронических заболеваниях обычно нормоцитарная, однако может быть и микроцитарной. Патогенетические механизмы такой

анемии включают активацию цитокинов и ретикулоэндотелиальной системы, ведущих к изменениям гомеостаза железа, пролиферации предшественников эритроидного ростка, секреции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. Кроме того, анемии при хронических заболеваниях могут осложняться развитием кровотечения, чаще хронического, что затрудняет диагностику анемии в связи с наличием микроцитоза и дефицита железа. Анемия хронических заболеваний часто ассоциируется с сахарным диабетом, заболеваниями соединительной ткани, хроническими инфекциями, злокачественными новообразованиями и может быть ошибочно принята за ЖДА в связи с наблюдаемым в этих ситуациях снижением содержания железа в сыворотке крови и насыщения трансферрина. Таким образом, определение содержания ферритина в сыворотке крови является важным неинвазивным тестом для дифференциальной диагностики ЖДА и анемии хронических заболеваний.

В выявлении пациентов с подозрением на первичную патологию костного мозга важное значение имеет оценка мазка периферической крови. Инфильтрация костного мозга определяется при миелофиброзе с миелоидной метаплазией и метастазировании опухолей в костный мозг. Так, при миелодиспластическом синдроме уровень RDW часто увеличен, а в мазке периферической крови выявляются овальные макроциты, гипосегментарные макроциты или моноцитоз. Образование «монетных столбиков» эритроцитов может быть проявлением множественной миеломы. Тяжелая степень анемии, ассоциированная с крайне низким содержанием ретикулоцитов, подтверждает тяжелую

аплазию эритроидного ростка, или апластическую анемию. Кроме того, при первичном заболевании костного мозга часто отмечаются количественные и качественные изменения лейкоцитов и тромбоцитов. При подозрении на первичное заболевание костного мозга необходима консультация гематолога. В этой ситуации проводится оценка клинического анализа крови в динамике. В зависимости от полученных результатов, возможно, потребуются пункция костного мозга.

У больного с анемией и лихорадкой неясного генеза следует провести тщательное микроскопическое исследование пунктата костного мозга с применением специальных методик окрашивания мазков для диагностики инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза, гистоплазмоза, малярии и др.

#### Макроцитоз и макроцитарная анемия

К ведущим причинам, ассоциирующимся с макроцитозом, которые в первую очередь следует исключить при выявлении макроцитарной анемии, относятся употребление алкоголя, дефицит витамина B<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты, а также прием лекарственных средств.

Причины макроцитоза подразделяют на мегало- и немегалобластные. В первом случае в мазке периферической крови выявляются гиперхромные эритроциты овальной формы – овальные макроциты и нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами, тогда как для немегалобластного макроцитоза характерны макроциты округлой формы. Механизмы таких изменений окончательно не изучены, однако эта концепция полезна при определении преобладающего этиологического фактора

развития макроцитоза. Так, употребление алкоголя первоначально стимулирует немегалобластный процесс, о чем свидетельствует выявление в крови макроцитов округлой формы. При хроническом алкоголизме сопутствующим может быть дефицит витамина B<sub>12</sub>/фолиевой кислоты, обнаруживаются макроциты овальной формы.

У пациентов с макроцитарной анемией обращают внимание на наличие в анамнезе факторов, стимулирующих макроцитоз. В периферической крови оценивают цветной показатель (при B<sub>12</sub>-дефицитной и фолиеводефицитной анемии отмечается гиперхромия).

Следующий диагностический шаг предполагает исключение дефицита витамина B<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты (рис. 3). С этой целью в сыворотке крови определяют содержание витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Альтернативой этому исследованию является определение гомоцистеина в сыворотке крови. Это связано с тем, что процесс преобразования гомоцистеина в метионин зависит от содержания фолиевой кислоты, и в условиях ее дефицита уровни гомоцистеина в крови быстро возрастают. Таким образом, дефицит фолиевой кислоты при нормальном содержании гомоцистеина в сыворотке в крови маловероятен.

При дефиците витамина B<sub>12</sub> его концентрация снижается в сыворотке крови. Однако возможно ложное снижение содержания этого витамина в крови при беременности, у пожилых людей и у пациентов с лейкопенией. В таких случаях и у лиц с пограничным значением концентрации витамина B<sub>12</sub> в крови более чувствительным и высокоспецифичным является определение содержания в крови метилмалоновой кислоты. При нормальном уровне последней диагноз дефицита

витамина B<sub>12</sub> маловероятен. Вместе с тем увеличение метилмалоновой кислоты в сыворотке крови неспецифично для дефицита этого витамина и встречается при почечной недостаточности или врожденных метаболических нарушениях.

При выявлении дефицита витамина B<sub>12</sub> следующим шагом диагностического поиска является установление этиологии этого состояния. Далее проводят исследование на наличие антител к внутреннему фактору. В случае положительного результата подтверждается диагноз пернициозной анемии. В настоящее время реже применяется тест Шиллинга для дифференциальной диагностики пернициозной анемии от первичных нарушений процессов всасывания в кишечнике (воспалительных заболеваний кишечника, амилоидоза, интестинальной лимфомы и др.).

При макроцитарной анемии анализ MCV позволяет выделить подгруппу лиц с тяжелой (MCV >110 фл) и легкой (MCV 100-110 фл) макроцитарной анемией. При этом тяжелая степень макроцитарной анемии почти всегда ассоциируется с первичным опухолевым заболеванием костного мозга, тогда как легкая обычно связана с более благоприятными состояниями (рис. 3).

Таким образом, современные лабораторные тесты позволяют достаточно быстро и на качественно новом уровне провести обследование пациента с анемией и в сочетании с данными клинического обследования, включающего жалобы, подробный сбор анамнеза, физикальные данные, определить перечень дополнительных методов исследования, необходимых для уточнения этиологии анемического синдрома.

Список литературы находится в редакции. 3

## НОВОСТИ • МЕДИЦИНА

### Определен механизм развития мезотелиомы

Международная группа ученых выяснила, почему контакт с асбестом способствует развитию злокачественной мезотелиомы – редкого новообразования, источником которого становится ткань, выстилающая поверхность грудной, брюшной или сердечной полости.

Контакт с асбестом считается основной причиной развития мезотелиомы; кроме того, он повышает риск развития рака легких у курильщиков. Объяснить это довольно сложно, поскольку асбест в отличие от других канцерогенов убивает клетки мезотелия, а мертвая клетка, очевидно, никак не может содействовать формированию опухоли. Найти решение проблемы ученые пытались в течение последних 40 лет.

Как оказалось, при уничтожении клеток под воздействием асбеста во внеклеточное пространство попадает белок HMGB1, что, в свою очередь, ведет к выделению макрофагами провоспалительного цитокина TNFα. Результатом этого и становится воспалительная реакция и развитие рака.

Нарушение действия этого механизма должно предотвращать формирование мезотелиомы. По мнению ученых, для профилактики развития этой патологии может использоваться обычный аспирин или другие противовоспалительные средства, которые также позволяют снизить риск заболевания раком толстой кишки.

www.MIGnews.com

### Не удалось подтвердить связь между использованием мобильного телефона и опухолями мозга

Прямой связи между использованием мобильных телефонов и развитием злокачественных новообразований мозга нет. К такому выводу пришли авторы международного проекта INTERPHONE – наиболее масштабного из завершившихся на сегодня исследований по этой проблеме, организованного Международным агентством по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Группа специалистов под руководством Элизабет Кардис (Elisabeth Cardis) изучила данные по 2708 случаям глиом, а также по 2409 случаям менингиом, зафиксированных в 13 странах в течение 10 лет. Ученые не выявили повышенного риска развития указанных опухолей головного мозга у лиц, пользовавшихся мобильным телефоном на протяжении 10 лет. У наиболее активных пользователей мобильного телефона, которые разговаривают по нему не менее 30 мин в день и всегда держат телефон у одного уха, риск развития глиомы был выше на 40%, а менингиомы – на 15%. Однако, несмотря на полученные результаты, ученые отметили, что погрешность и возможные ошибки при проведении исследования не позволяют установить прямую связь между использованием мобильного телефона и развитием опухолей головного мозга.

В апреле 2010 г. было инициировано самое крупное в мире исследование воздействия мобильных телефонов на здоровье человека. В ходе научной работы ученые намерены наблюдать за состоянием здоровья 250 тыс. человек из пяти стран Европы: Великобритании, Дании, Нидерландов, Финляндии и Швеции.

www.medlinks.ru

Если ты хочешь сделать свою жизнь  
ИНТЕРЕСНЕЕ, СОЗИДАТЕЛЬНЕЕ,  
наполнить ее СОБЫТИЯМИ  
и НОВЫМ КАЧЕСТВОМ...

Если ты ЛЮБИШЬ общаться с людьми,  
с удовольствием ПИШЕШЬ на разные темы..  
Если ты ВРАЧ или скоро им станешь,

## ЭТО ОБЪЯВЛЕНИЕ ДЛЯ ТЕБЯ!

«Медицина газета «Здоров'я України» предлагает творческим, грамотным и ответственным людям с медицинским образованием, опытом работы в медицинской прессе (желательно) и умением логически мыслить работу в штате (для киевлян) или внештатно – написание статей/обзоров/интервью с возможностью время от времени ездить в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы просим обращаться по телефону: **067-9996587** или отправить резюме по электронному адресу: [zu@health-ua.com/.](mailto:zu@health-ua.com/)

Мы ждем всех, кто хочет стать частью увлеченной и дружной команды, ищет интересную работу с гибким, но плотным графиком и приятным вознаграждением.

Здоров'я України  
МЕДИЦИНА ГАЗЕТА