© Коллектив авторов, 2020

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ (лекция для практикующих врачей)

Ю.В. Шатохин¹, И.В. Снежко¹, Е.В. Рябикина¹, О.Н. Шатохина²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Анемический синдром — один из самых распространенных в практике врачей всех специальностей. Умение интерпретировать показатели периферической крови, знание основных диагностических критериев анемий разного генеза позволяют врачу провести необходимый объем обследования, уточнить патогенетический вариант анемии, ее причину, своевременно назначить адекватную терапию, от чего зависят эффективное восстановление показателей крови, быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания.

Ключевые слова: анемия, обмен железа, эритроцитарные индексы, ферритин, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Шатохина О.Н. Дифференциальная диагностика анемий (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):56-63.

Контактное лицо: Шатохин Юрий Васильевич, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA (lecture for medical practitioners)

Yu.V. Shatokhin¹, I.V. Snezhko¹, E.V. Ryabikina¹, O.N. Shatokhina²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²National Medical Oncology Research Center, Rostov-on-Don, Russia

Anemic syndrome is one of the most common in the practice of doctors of all specialties. The ability to interpret peripheral blood counts, knowledge of the main diagnostic criteria for anemia of different genesis allows the doctor to conduct the necessary examination, clarify the pathogenetic variant of anemia, its cause, prescribe adequate therapy in a timely manner, which depends on the effective restoration of blood counts, the speed of normalization of the patient's condition, the restoration of its performance, as well as success in treating the underlying disease.

Key words: anemia, iron metabolism, erythrocyte indices, iron, ferritin, differential diagnosis.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Shatokhina O.N. Differential diagnosis of anemia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):56-63.

Corresponding author: Yuri V. Shatokhin, shatokhin-yv@yandex.ru.

Анемия (от греч *an* – «отсутствие», *haima* – «кровь») – это снижение гемоглобина (Hb) и (или) количества эритроцитов (Er) в единице объема циркулирующей крови. Выявление в анализе периферической крови снижения уровня Hb позволяет назначить дальнейшее обследование пациенту для верификации анемии и назначения соответствующей терапии [1,2].

В мире от анемии страдают 1,8 млрд человек, она выявляется у 10 – 20 % населения, большей частью у женщин. Наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА) (около 90 % анемий в мире,

примерно 25 % женщин детородного возраста в развитых странах Европы). Реже встречаются анемии хронических заболеваний (АХЗ), связанные с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, гемолитические, апластические и другие [2,3,4].

Неправильная трактовка анемического синдрома может привести к неэффективности назначенной терапии, длительной нетрудоспособности больного, усугублению имеющейся коморбидности. От эффективного восстановления показателей крови зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его

работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания. В связи с этим вопросы дифференциальной диагностики анемий являются актуальными в повседневной клинической практике [2,3,5].

В начале диагностического поиска главной целью является установление патогенетического варианта анемии, что возможно с помощью лабораторных исследований, затем необходимо выявление причины анемии.

Обязательными обследованиями при выявлении анемического синдрома являются [6,7]:

1. Определение параметров гемограммы с использованием гематологического анализатора.
2. Анализ мазков крови с целью оценки морфологии эритроцитов и подсчета количества ретикулоцитов (Ret), ретикулоцитарных индексов.
3. Биохимическое исследование сыворотки крови (содержание железа (Fe), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), уровень ферритина, процент насыщения трансферрина).
4. Микроскопическое исследование мазков аспирата костного мозга.

Интерпретация результатов указанных лабораторных исследований невозможна без знания эритропоэза, кинетики образования клеток эритроидного ряда.

Эритропоэз. Родоначальными клетками красного ростка кроветворения являются коммитированные предшественники эритропоэза (рис. 1). Они образуются из стволовой полипотентной клетки, претерпевая 5 – 10 делений. В последующем отмечается последовательная смена унипотентных гемопоэтических клеток: бурстобразующая единица эритроидных клеток (БОЕ-Э-незрелая, затем БОЕ-Э-зрелая и КОЕ-Э (колонийобразующая единица эритроидных клеток)). Эти клетки отличаются разной чувствительностью к эритропоэтину (ЭПО) и содержанием в них различных типов гемоглобинов [2,8,9].

Первыми морфологически различимыми клетками эритроидного ряда в костном мозге являются эри-

тробласты, образование которых происходит только в присутствии достаточного количества эндогенного ЭПО [10]. В последующем в процессе дифференцировки эритроидных бластов, накопления в клетках Hb возникают пронормоциты, нормоциты (базофильный, полихроматофильный, оксифильный) [10]. В результате созревания оксифильных нормоцитов образуются Ret. Ретикулоцит — это незрелый эритроцит, не содержащий ядра. Образовавшиеся Ret, сохраняются в костном мозге 36 – 44 часов, а затем попадают в кровоток, где дозревают примерно 24 – 30 часов [10].

Эритропоэтин — основной цитокин, регулятор эритропоэза, гликопротеин, вырабатываемый в почках взрослого человека и в печени плода. Воздействие ЭПО осуществляется через эритропоэтин-чувствительные клеточные рецепторы, количество которых максимально на клетках КОЕ-Э, пронормоцитах и базофильных нормоцитах (рис. 2). Связывание ЭПО с соответствующими рецепторами предотвращает апоптоз клеток [7, 8].

Весь жизненный цикл эритроцитов от эритробластов до зрелого эритроцита составляет от 3 – 4 до 5 – 7 дней. Время циркуляции Er в крови составляет 100 – 120 дней [1, 11]. Средний объем Ret на 24 – 35 % больше среднего объема Er, а концентрация Hb примерно на 17 % ниже, чем в зрелом Er [10]. Это объясняет появление гипохромных макроцитов в периферической крови при состояниях, сопровождающихся ретикулоцитозом (гемолиз; терапия V_{12} -, фолиево-дефицитных анемий). Нормальное количество Ret в периферической крови здорового взрослого человека колеблется в пределах 0,2 – 1,2 % [2]. Ретикулоцитоз в крови отражает раздражение и продуктивную возможность эритроидного ростка. Он развивается при гемолитических состояниях, V_{12} -, фолиево-дефицитных анемиях на фоне специфической терапии и при метастазах злокачественных опухолей в костный мозг, являясь не столь выраженным при кровопотерях [12,13].

Модель эритропоэза

Рисунок 1. Модель эритропоэза.

Рисунок 2. Схема эритропоэза.

У взрослого человека число циркулирующих *E*r составляет $25 - 30$ на 10^{12} клеток (около 2 кг) [10]. Основная функция *E*r — транспорт кислорода из легких в ткани и двуокиси углерода обратно в легкие. *E*r имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает наибольшую площадь поверхности для газообмена. Диаметр этих клеток колеблется от 6 до 9 микрон, однако особенности структуры мембраны позволяют эритроцитам претерпевать значительную деформацию и проходить через капилляры диаметром $3 - 2$ микрона [5,10]. Такая деформируемость обеспечивается взаимодействием между белками мембраны (сегмент 3, гликофорин) и цитоплазмы (спектрин, анкирин). Дефекты этих белков ведут к морфологическим и функциональным нарушениям *E*r, наблюдаемым при сфероцитозе, эллиптоцитозе, пиропойкилоцитозе, стоматоцитозе [3,10].

Приблизительно 98% белковой массы цитоплазмы *E*r составляет *Hb*, молекула которого связывает и транспортирует кислород. Синтез *Hb* начинается на уровне базофильных нормоцитов. В онтогенезе происходит смена типов *Hb* в следующей последовательности: эмбриональные, фетальный, гемоглобины взрослого человека [3,10]. К нормальным гемоглобинам относятся *HbA* взрослого человека (основной), фетальный, *HbA₂* минорный. Смена *Hb* фетального на нормальный *HbA* происходит во время рождения ребенка, а к $4 - 6$ месяцам жизни его уровень в крови соответствует норме взрослого человека и составляет менее 1% [5,10].

В эритроците имеется около 40 ферментов, из которых большая часть приходится на долю ферментов фосфорно-углеводного обмена, которые подразделяют на три подгруппы:

1. Участвующие в процессах гликолиза.
2. Определяющие функционирование пентозофосфатного цикла.
3. Обеспечивающие превращение галактозы [8,10].

Нормальное функционирование системы эритрона обусловлено следующими факторами: 1) нормальной продукцией ЭПО; 2) функционирующим эритроидным костным мозгом; 3) адекватным снабжением клеток эритрона субстратами. Дефект какого-либо из этих ключевых компонентов может привести к развитию анемии [2,8].

Тесная связь эритропоэза с метаболизмом железа (*Fe*) обусловлена высокими потребностями в железе при синтезе *Hb* — главного белка *E*r [2,8,10].

В организме взрослого человека содержится около $4 - 5$ г железа ($0,0065\%$ от массы тела или $7,4$ мг на 100 г ткани), большая часть его входит в состав *Hb* ($2,5$ г) (гемовое *Fe*), негемовое *Fe* содержится в миоглобине, ферментах цитохромах [11].

Гемовое *Fe* ($25 - 30$ мг) непрерывно перерабатывается после фагоцитоза и катаболизма стареющих *E*r тканевыми макрофагами. Кишечное поглощение *Fe* зрелыми энтероцитами, расположенными на верхушке дуоденальных ворсинок, составляет примерно $1 - 2$ мг в день, что компенсирует потерю *Fe*, связанную с эксфолиацией эпителиальных клеток. Баланс *Fe* обычно стабилен, так как потери *Fe* компенсируются повышением доставки *Fe* в кровь во время его абсорбции. Всасывание *Fe* может значительно увеличиваться при дефиците *Fe* (чаще всего при значительных кровопотерях) [1,3].

В 2001 г. был обнаружен гепсидин — циркулирующий пептид, играющий главную роль в гомеостазе *Fe* и регуляции эритропоэза. В то время как ЭПО стимулирует эритропоэз и тем самым повышает потребности костного мозга в *Fe*, гепсидин тормозит процесс связывания *Fe* в кишечнике и высвобождение *Fe* из депо, действуя, таким образом, как антагонист ЭПО. Гепсидин уменьшает поступление *Fe* из энтероцитов, макрофагов, клеток плаценты, подавляя активность ферропортина — белка, который осуществляет транспорт двухвалентного *Fe* через мембрану энтероцитов и макрофагов, после чего *Fe* может связаться с трансферрином (*Tf*) плазмы. Продукция гепсидина подавляется анемией и гипоксией, увеличивается при воспалении [1,2]. При воспалительном процессе экспрессия гепсидина индуцируется фактором некроза опухоли-альфа, липополисахаридами и интерлейкином-6. Сверхэкспрессия гепсидина приводит к гипоферремии. Гепсидин также играет важнейшую роль в нарушении обмена железа у больных АХЗ: он уменьшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение его макрофагами.

Fe поступает в организм человека алиментарным путем. Основное пищевое *Fe* содержится в мясе в виде гемового (всасывается на $13 - 22\%$), в растительных продуктах — в виде негемового (всасывается $1 - 3\%$). Всасывание гемового *Fe* не зависит от кислотопродуцирующей функции желудка и фермент-выделительной функции поджелудочной железы. Негемовое *Fe* предварительно образует легкорастворимые комплексные соединения

с компонентами как желудочного сока, так и пищи. Лимонная, аскорбиновая и янтарная кислоты, фруктоза, алкоголь повышают абсорбцию пищевого Fe. Фосфаты, соли кальция, образуя с Fe нерастворимые комплексы, нарушают всасывание Fe. Уникально высока абсорбция Fe из женского грудного молока (49 %), в то время как из коровьего молока — 10 %, что обусловлено большим содержанием в нем жира и кальция [1,3].

В целом, всасывание Fe из пищи лимитировано и составляет 2,5 мг в сутки. Дисбактериоз, синдром мальабсорбции нарушают всасывание Fe. Абсорбция Fe начинается в желудке, но основная часть происходит в двенадцатиперстной и тощей кишках. Fe в эпителиальных клетках кишечника соединяется с апоферритином, образуя ферритин, который передается в кровь, где Fe связывается с транспортным белком Tferr. Tferr содержится не только в крови, но и в других жидкостях, что определяет поступление Fe ко всем клеткам и тканям. В норме 30 – 50 % Tferr связано с Fe, что определяет коэффициент насыщения Tferr, величина которого зависит от общей железосвязывающей способности сыворотки и содержания сывороточного Fe, нормальные цифры которого составляют 17 – 24 мкмоль/л [1,3,5,11].

Потери Fe происходят, в основном, через желудочно-кишечный тракт вследствие слущивания клеток эпителия (что составляет 0,4 мг железа в день) и незначительной кровопотери — около 1 мл ежедневно. Вместе эти количества эквивалентны 1 мг Fe ежедневно у взрослых мужчин, но у женщин из-за менструации потери Fe могут достигать 2 – 3 мг в день и более, что невосполнимо при пищевой абсорбции, и является одной из причин развития ЖДА [2,5].

В ряде случаев анемический синдром (АС), ведущий в клинической картине заболевания, в значительной степени определяет его прогноз, в то время как у других пациентов выявляется умеренно выраженная анемия, практически не влияющая на состояние больного.

Причины, послужившие поводом для выявления АС, многообразны [1,3]:

1. Субъективные проявления анемии в сочетании с объективными данными (слабость, одышка и сердцебиение при физической нагрузке; головные боли, головокружение, особенно при резкой переходе из горизонтального положения тела в вертикальное; мелькание «мушек» перед глазами; повышенная утомляемость; тахикардия и гипотония; отеки на ногах; систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами; бледность кожных покровов и видимых слизистых; снижение ментальных способностей; снижение умственной и физической работоспособности). АС характерен для всех видов анемий, независимо от их патогенеза, этиологии. Степень выраженности его зависит от скорости развития и прогрессии снижения содержания Hb в крови, что в свою очередь определяет степень тяжести АС.

2. Признаки обострения основного заболевания вследствие развития сопутствующей анемии (снижение толерантности к физической нагрузке при стабильной стенокардии, усугубление сердечной недостаточности и т.д.).

3. Признаки прогрессии основного заболевания, одним из проявлений которого может быть анемия (прогрессия почечной недостаточности, активности аутоиммунных заболеваний и т.д.).

4. Случайное выявление анемии при диспансерном осмотре и плановом исследовании показателей периферической крови.

Существует несколько классификаций анемий, основанных на гематологических, нозологических, патогенетических признаках, а также на характере и уровне нарушений в эритропоэзе.

Для практических целей наиболее удобной является классификация, основанная на общих патогенетических принципах, согласно которой выделяют 7 разновидностей анемий [1]:

1. ЖДА — острая и хроническая постгеморрагические — наиболее распространенные патологические состояния, характеризующиеся гипохромией Eг в сочетании с клиническими признаками сидеропении, низким уровнем Fe в сыворотке крови и его депо.

2. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов, — патологические состояния, в основе которых лежат наследственно обусловленные или приобретенные ферментопатии, влекущие за собой нарушение синтеза порфиринов и гемоглобина, характеризующиеся микроцитозом и гипохромией Eг на фоне высокого или нормального уровня Fe в крови.

3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные или мегалобластические анемии) — большая группа наследственных и приобретенных заболеваний, объединенных общими признаками нарушений эритропоэза, проявляющимися морфологически мегалобластным типом кроветворения. Это В₁₂-дефицитная, фолиево-дефицитная анемии, которые обусловлены не только недостаточным поступлением и утилизацией указанных витаминов, но и нарушением образования коферментных форм, активности ферментов, участвующих в метаболизме В₁₂ и фолиевой кислоты.

4. Гемолитические анемии (анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов) — это врожденные или приобретенные состояния, в основе которых лежит избыточное разрушение Eг, укорочение продолжительности их жизни.

5. Анемии, обусловленные преимущественным нарушением регуляции эритропоэза (эритропоэтин-зависимые), характеризуются избыточным апоптозом клеток эритроидного ряда в результате нарушения выработки ЭПО или снижения чувствительности к нему.

6. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью, — разнообразная группа патологических состояний, в основе которых лежит уменьшение плацдарма костномозгового кроветворения в результате развития аплазии, фиброза или клональной пролиферации опухолевых клеток (острые и хронические гемобластозы, метастазы в костный мозг солидных опухолей).

7. АХЗ — многокомпонентные по патогенезу анемии, сопровождающие и осложняющие хронические заболевания (злокачественные опухоли, хронические инфекции, иммунокомплексные системные заболевания, нефриты и т.д.).

Каждый из этих этиопатогенетических вариантов анемий характеризуется относительной специфичностью клинико-лабораторных признаков, присущих каждому из вариантов. При проведении дифференциальной диагностики анемий обязательно исключается миелодиспластический синдром (МДС) — приобретенное заболевание

кровотворной системы, характеризующееся дисэритропоэзом и повышенным апоптозом эритроидных клеток [1,10].

По патофизиологическому признаку анемии делятся на следующие группы [10]:

1. Анемии, связанные с недостаточной продукцией эритроцитов и /или гемоглобина.
2. Анемии, связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

В клинической практике наиболее часто используется разделение АС по степени тяжести, которое определяется не столько степенью выраженности снижения гемоглобина в крови, сколько компенсаторными возможностями организма человека в ответ на развитие АС.

По степени снижения содержания гемоглобина в крови анемии делятся на тяжелые ($Hb < 70$ г/л), средней тяжести ($Hb 70 - 100$ г/л), легкие ($Hb > 100$ г/л) [10].

При диагностике анемий целесообразно оценивать следующие показатели [2,5]:

1. Число E_r , гематокрит, содержание Hb , цветовой показатель (ЦП).
2. Средний объем E_r , среднее содержание Hb в E_r , среднюю концентрацию Hb в E_r , RDW-ширину распределения E_r по объему, то есть степень анизоцитоза E_r .

При помощи лабораторных анализаторов можно оценить ряд показателей со стороны E_r .

1. Число E_r определяется прямым способом. Их идентифицируют по размеру, а не по содержанию Hb , что может приводить к искусственно завышенным результатам, если в пробе присутствуют в значительном количестве клетки по размеру, сходные с E_r (чаще лимфоциты), например, у больных хроническим лимфолейкозом.
2. Содержание Hb определяется прямым способом. Этот показатель может искусственно завышаться при выраженной гиперлипидемии.
3. Оценить истинность АС позволяет снижение Hct до $20 \pm 0,25$ %, который отражает долю объема крови, занимаемую преимущественно E_r , и выражается в процентах [2,10].

По объему E_r делятся на микроцитарные (средний объем $E_r < 80$ фл), нормоцитарные (средний объем $E_r = 80 - 95$ фл), макроцитарные (средний объем $E_r > 95$ фл).

Средний объем E_r (MCV) измеряют прямым способом с помощью автоматизированного счетчика. Шкала для измерения MCV разработана применительно к E_r с идеальной формой поверхности и деформируемостью (размеры E_r неправильной формы несколько завышаются по объему). Рассчитать MCV можно по формуле: $MCV = Hct (\%) \times 10 : \text{количество } E_r \text{ в миллионах в } 1 \text{ мм}^3$. Например, $Hct - 40$ %, $E_r - 4,7$ млн в 1 мм^3 . $MCV = 40 \times 10 : 4,7 = 85 \text{ мкм}^3$ (фемтолитров, фл).

RDW — показатель анизоцитоза E_r (ширина распределения E_r по объему), в норме 11,5 – 14,5 %.

При микроцитарной гемолитической анемии происходит резкое уменьшение диаметра E_r до 4 – 6 мкм, а MCV остается в норме. $RDW = SD$ (стандартное отклонение объема E_r от среднего значения) / средний объем эритроцитов $\times 100$ (%).

По ЦП анемии можно разделить на нормохромные (ЦП = 0,9-1,0), гипохромные (ЦП < 0,9), гиперхромные (ЦП > 1,0) [1,2].

ЦП является расчетной величиной, может быть определен по формуле: гемоглобин в г/л, умноженный на 3 и разделенный на первые три цифры количества эритроцитов.

Автоматическими анализаторами степень гипохромии E_r не определяется, возможно непосредственное определение среднего содержания Hb в эритроците (MCH), выражающееся в пикограммах (в норме 27 – 35 пг). Высчитывается путем деления Hb в г/л на количество E_r .

Более значимым показателем является средняя концентрация Hb в E_r (MCHC). В отличие от MCH, уровень MCHC не зависит от среднего объема E_r . MCHC отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином и выражается в процентах. $MCHC = Hb \text{ в г/л} / \text{гематокрит в } \% \times 100 (\%)$. Норма — 30 – 38 %. Снижение MCHC характерно для гипохромии E_r . Любая неточность в определении MCH, MCV приводит к аномальному значению MCHC, поэтому он является прекрасным индикатором ошибки, допущенной при подготовке пробы крови к исследованию, и используется для контроля качества и выявления артефактов. Макроцитарные и мегалоцитарные анемии характеризуются снижением MCHC, но он непропорционален росту объема E_r . Чем более разнонаправленно изменены MCH и MCHC, тем более выражена анизохромия.

Для диагностики различных форм анемии большое значение имеет морфологическая характеристика E_r периферической крови [10].

При выявлении отклонений от нормальных показателей выделяют анизоцитоз (разный размер E_r), пойкилоцитоз (разная форма E_r), анизохромия (разное содержание гемоглобина в E_r).

Наиболее часто при анемиях наблюдается бледная окраска E_r с более широкой неокрашенной центральной частью — гипохромия (рис. 3). Это свидетельствует о низком насыщении E_r гемоглобином, что наиболее характерно для ЖДА, особенно в сочетании с уменьшением размеров E_r — микроцитозом [1,10].

Рисунок 3. Гипохромия эритроцитов.

Гипохромия E_r (более 20 % эритроцитов являются слабоокрашенными) встречается не только при ЖДА, но и при свинцовом отравлении, талассемии и врожденных гемоглобинопатиях. Гипохромия не обязательно сопровождается снижением содержания Hb и количества E_r в крови.

Выделяют три степени гипохромии:

1-ая степень — просветление в центре несколько больше, чем в норме;

2-ая степень — окрашенная часть представлена в виде узкой ленты.

3-я степень — окрашенная часть представлена в виде очень узкого кольца [5].

Гиперхромия Ег встречается реже, сочетается обычно с макроцитозом или мегалоцитозом, что характерно для анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК (B_{12} -дефицитная и фолиево-дефицитная) (рис. 4). Такие изменения могут быть и при МДС [5, 10].

Рисунок 4. Гиперхромия, макроцитоз Ег.

При талассемии и при некоторых других анемиях встречаются мишеневидные Ег с окрашенным центром клетки на фоне неокрашенной зоны, что связано утолщением мембраны Ег [10].

Появление базофильной пунктированности Ег свидетельствует о патологическом эритропоэзе, что, прежде всего, характерно для свинцовой интоксикации, инфекций и хронических миелопролиферативных заболеваний [3].

Появление в мазках периферической крови Ег с ядром нормобластов или эритробластов характерно для гемолитических состояний и метастазов солидной опухоли в костный мозг [2, 9].

Анизоцитоз обозначает значимое отличие Ег периферической крови по размерам, объему [8, 9]. В соответствии со снижением или повышением MCV выделяют две большие группы нарушений [1, 5] — микроцитоз и макроцитоз. При микроцитозе преобладают мелкие Ег диаметром менее 6,5 мкм (30 – 50 % Ег и более от общего числа Ег — микроциты), что имеет место при наследственном микроцитозе, ЖДА, талассемии, АХЗ, тиреотоксикозе. Макроцитоз — это крупные Ег диаметром от 4 до 6 мкм с отсутствием центрального просветления. Встречаются при наследственной микроцитозарной гемолитической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, некоторых сидероахрестических анемиях, МДС и т.д.

Мегалоциты характерны для мегалобластных анемий и МДС, при которых в эритроцитах могут выявляться элементы незавершенного эндонуклеолиза: кольца Кебота, тельца Жолли и т.д. Тельца Жолли — остатки ядер размером от 1 мкм. В среднем, в эритроците может быть от 1 до 3 телец. Такие включения в эритроцитах наблюдаются после спленэктомии, при мегалобластных анемиях, гемолизе и лейкозах. Кольца Кебота (Кебо) — тонкие, нитеобразные, кольцевидные или в виде восьмерки включения, являющиеся остатками ядерной мембраны. Наблюдаются при мегалобластных анемиях, МДС, после спленэктомии.

Гистограмма распределения Ег по объему иллюстрирует распределение Ег по размерам в анализируемой пробе крови. Гистограмма демонстрируется на дисплее прибора или рисуется автоматически на бумаге при распечатке результата исследования [5]. Изучение гисто-

граммы распределения величины эритроцитов должно быть частью обычного автоматизированного анализа крови. Оценка гистограмм при АС может в какой-то степени помочь клиницисту в определении его патогенетического варианта.

Выделяют следующие формы гистограмм [6,9]:

1. Плато слева от пика. Фрагменты эритроцитов, более мелкие, чем нормальные клетки, появляются слева от пика цельных клеток. Такой феномен наблюдается при ожоговой болезни, травматическом поражении клапанов сердца, при гемолитическом кризе на фоне серповидно-клеточной анемии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме.
2. Два пика эритроцитов, оба между 50 и 140 фл. Это наблюдается при появлении двух популяций Ег, одна из которых представлена клетками с измененными размерами (увеличенными или уменьшенными), а другая — Ег, введенными при трансфузиях или в результате образования новых клеток на фоне терапии.
3. Два пика Ег, один из которых соответствует объему больше 140 фл. Клеточный пик Ег в объеме порядка 165 фл указывает на наличие эритроцитарных агглютининов. Это характерно для тяжелых септических состояний и может быть при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Клеточный пик около 200 фл свидетельствует обычно о ХЛЛ. Этот пик образуют мелкие лимфоциты при значительном лейкоцитозе.

Пойкилоцитоз эритроцитов обозначает различные нарушения формы Ег, которые представлены в таблице 1 [10].

В зависимости от величины эритроцитов и их насыщенности гемоглобином выделяют следующие морфологические типы анемий [1, 2]:

1. Нормоцитарные нормохромные анемии характеризуются нормальным количеством Ег и нормальной их окраской, ЦП 0,9 – 1,0, не наблюдаются анизопокилоцитоз и полихроматофилия. Сюда включены АХЗ, гемолитические, апластические анемии.
2. Микроцитарные анемии могут иметь гипохромный (1) или нормохромный (2) характер. При (1) отмечаются микроцитоз, гипохромия, анизопокилоцитоз Ег, снижение ЦП ниже 0,7, при (2) — микроцитоз, нормохромия без изменения формы Ег. В эту группу включены ЖДА, АХЗ, талассемии, сидероахрестические анемии.
3. Макроцитарные анемии сопровождаются увеличением размеров Ег с макроцитозом или даже мегалоцитозом, гиперхромией и повышением ЦП, полихроматофилией. В эту группу входят мегалобластные анемии, МДС, анемии на фоне патологии печени или щитовидной железы.

Важным методом, позволяющим оценивать регенеративные возможности костного мозга (эритропоэза) на фоне анемического синдрома, является оценка содержания Ret в периферической крови. У здоровых взрослых людей уровень Ret в норме составляет 2 – 12% или 0,2 – 1,2% [1, 5]. Увеличение содержания Ret на фоне АС позволяет обозначать анемии гиперрегенераторными, а

Таблица 1

Аномалии эритроцитов, имеющие клиническое значение

Вариант измененной формы эритроцитов	Заболевание
Микросфероциты	Наследственный микросфероцитоз, иммунные гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и другие ферментопатии, микроангиопатическая гемолитическая анемия
Мишеневидные (кодоциты)	Талассемия, болезни печени, дефицит железа, постспленэктомические состояния и синдром гипоспленизма
Овалоциты	Наследственный овалоцитоз, мегалобластные анемии, железодефицитные анемии
Серповидные эритроциты	Серповидно-клеточная анемия
Акантоциты	Болезни печени, а-беталипопротеинемия, наследственная гемолитическая анемия – дефицит пируваткиназы
Шизоциты	ДВС-синдром, уремия, гемолитико-уремический синдром
Каплевидные эритроциты (дакриоциты)	Миелопролиферативные заболевания, талассемии, ЖДА, мегалобластные анемии
Шпоровидные эритроциты	Заболевания печени, ДВС-синдром, карциноматоз
Стоматоциты	Наследственный стоматоцитоз, алкогольный цирроз печени, злокачественные опухоли, васкулиты

снижение — гипорегенераторными (гипопротрофирующими). Анемии с нормальным содержанием Ret обозначают как норморегенераторные [1,2].

Отсутствие соответствующего ретикулоцитоза при анемии указывает на нарушение продукции эритроидных клеток в костном мозге из-за недостаточности питания, остановки созревания и (или) первичного заболеваний костного мозга. Снижение уровня Ret в периферической крови регистрируется у больных апластической анемией и является неблагоприятным прогностическим признаком [13].

Для дифференциальной диагностики анемий в практической работе можно использовать следующий алгоритм.

При выявлении микроцитарной гипохромной анемии проводится определение Fe сыворотки крови. При его снижении в сочетании с низким уровнем ферритина, насыщения трансферрина, повышенной общей железосвязывающей способности сыворотки крови, характерной морфологической картиной мазков крови (анизоцитоз, пойкилоцитоз) правомочен диагноз ЖДА. Если уровень ферритина в норме или повышен, необходимо исключить АХЗ.

При нормальном уровне Fe проводится электрофорез Hb для исключения талассемии или другой врожденной гемоглобинопатии.

При повышении уровня Fe в крови и выявлении в миелограмме высокого содержания сидеробластов (эритроидные бласты, в цитоплазме которых выявляются гранулы железа) диагностируется сидеробластная анемия.

При выявлении нормоцитарной нормохромной анемии оценивается содержание Ret. Если Ret в норме или снижены, а уровень Fe в норме или повышен, то проводится стерильная пункция для исключения таких состояний, как апластическая анемия, МДС, подавление костного мозга за счет его инфильтрации лейкозными или раковыми клетками.

При нормоцитарной нормохромной анемии и уровне Ret в норме или их повышении определяется содержание Fe в сыворотке крови. При его снижении можно думать о ЖДА, АХЗ.

При макроцитарной гиперхромной анемии целесообразно исследование костного мозга. Выявление в миелограмме мегалобластического типа кроветворения характерно для дефицита витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, или же это может быть признаком дисгемопоза как проявления МДС. В настоящее время проводится определение уровня витаминов B₁₂ и B₉ (фолиевой кислоты) в сыворотке крови, что позволяет более точно установить характер анемии.

Таким образом, постановка диагноза анемии складывается из трех этапов.

I этап. На основании тщательного сбора жалоб, анамнеза, объективного осмотра, определения концентрации Hb, содержания Er, уровня Hct устанавливается предварительный диагноз.

II этап. Установление нозологической формы анемий требует проведения исследования хромности Er (ЦП или MCHC), количества Ret, эритроцитарных индексов (MCV, RDW), уровня тромбоцитов, лейкоцитов; морфологии Er, обмена Fe, уровня витамина B₁₂, фолиевой кислоты, активности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, электрофореза Hb, пробы Кумбса, величины билирубина, свободного Hb.

III этап. Установление окончательного диагноза (причины анемии) проводится на основании данных пункта костного мозга, проведения в обязательном порядке эзофагогастроскопии, фиброколоноскопии, в ряде случаев — рентгенографии желудочно-кишечного тракта, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, при необходимости СРКТ и/или МРТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

Необходимо помнить, что анемия — это часто синдром, который является одним из проявлений основного заболевания, при этом необходимо, прежде всего, исключать злокачественные солидные опухоли.

Надеемся, что представленные данные позволят лучше ориентироваться в сложной клинической ситуации при дифференциальной диагностике анемий.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 256 с. ISBN 978-5-9704-3978-4.
2. Козловская Л.В., Милованов Ю.С. Анемии: краткое руководство; под ред. Мухина Н.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 120 с. ISBN 978-5-9704-3635-6.
3. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с. ISBN 978-5-9704-4199-2.
4. Руководство по гематологии в 3 т. - 4-е изд. Под ред. А.И. Воробьева А.И. - М.: Ньюдиамед, 2007. - 1275 с. ISBN: 978-5-88107-074-8 eLIBRARY ID: 21073403.
5. Льюис С.М., Бейн Б., Бейтс И. Практическая и лабораторная гематология. Пер. с англ. под ред. Румянцев А. Г. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 670 с. ISBN: 978-5-9704-1192-6. eLIBRARY ID: 19547459.
6. Рукавицын О.А. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 176 с. ISBN 978-5-9704-4475-7.
7. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии (перевод с англ. под ред. Воробьева А.И.). - М.: Практическая медицина, 2011. - 351 с. ISBN: 978-5-98811-199-3. eLIBRARY ID: 19560723
8. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Куцев С.И., Л.П. Сизякина, Е.И. Кузуб, О.Н. Шатохина, и др. Клинико-морфологические, иммунологические особенности гемопоэтических нарушений у больных вторичным миелодиспластическим синдромом. *Цитокины и воспаление*. 2010,9(4):139-142. eLIBRARY ID: 16906305.
9. Зельцер А.Н., Морданов С.В., Снежко И.В., Шатохин Ю.В., Шатохина О.Н. Миелодиспластический синдром: трудности и успехи диагностики. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;1:27-37. eLIBRARY ID: 30541722.
10. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ.; под ред. Ю. В. Наточина. - М.: БИНОМ, 2019. - 448 с. ISBN: 978-5-9518-0193-7.
11. Пивник А.В., Подберезин М.М., Кременецкая А.М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий. *Гематология и трансфузиология*. 2000;45(2):3-7. eLIBRARY ID: 29311801.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. Под ред. Савченко В.Г. 2014.
13. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии. Под ред. Савченко В.Г. 2014.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Шатохина Ольга Николаевна, врач гематолог гематологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5071-6993; e-mail: Olga.Shatoxina.62@mail.ru.

Information about the authors

Yurii V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Olga N. Shatokhina, National Medical Oncology Research Center, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5071-6993; e-mail: Olga.Shatoxina.62@mail.ru.