

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гематологии и гемостаза в терапевтической практике»



г. Донецк, 7 октября 2022 года

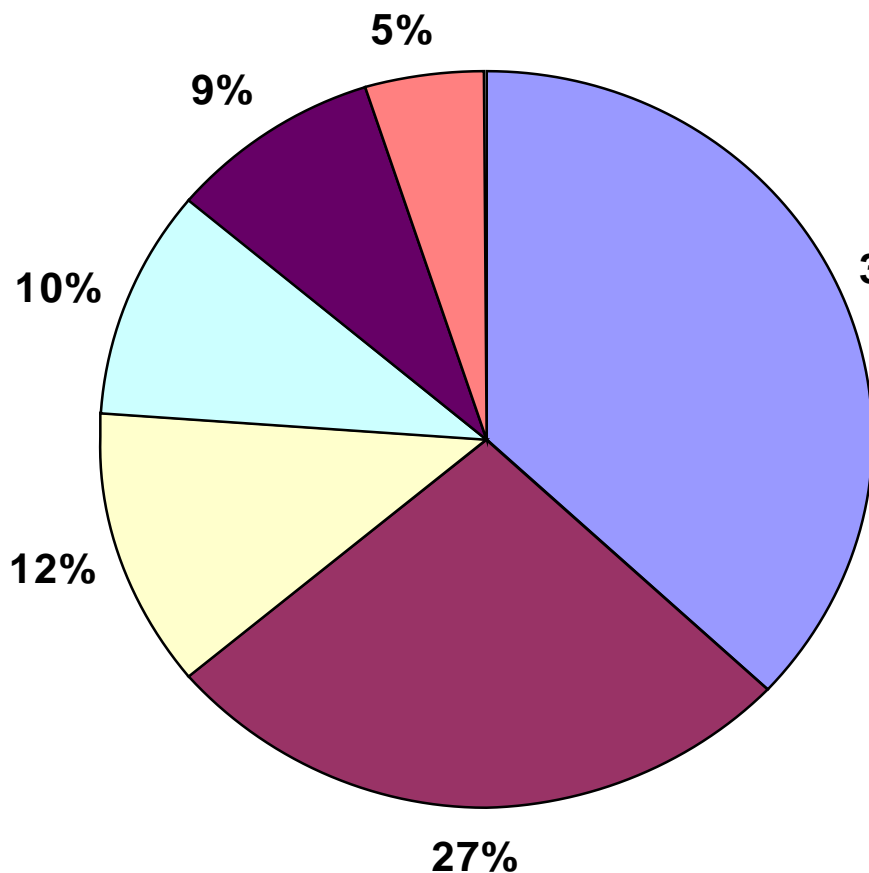
Анемии в повседневной практике. Клинико-диагностические алгоритмы и лечение.

Кардашевская Л.И., доцент
кафедры внутренних болезней №3

Анемия (критерии ВОЗ)

- **Гб ниже 120 г/л** для женщин репродуктивного возраста и детей старше 6 лет;
- **Гб менее 110 г/л** у беременных и у детей в возрасте до 6 лет;
- **Гб ниже 130 г/л** для мужчин.

Частота встречаемости различных типов анемии



37% Железодефицитная анемия (ЖДА)

27% Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ)

12% Анемия, вызванная нарушениями эритропоэза при инфекциях, мегалобластная анемия, рефрактерная анемия, талассемия.

10% Гемолитическая анемия

9% Анемия при почечной недостаточности и эндокринных нарушениях

5% Анемия при аплазии

2 этапа диагностики анемии

- I этап – определение патогенетического варианта (осуществляет лаборатория);
- II этап – диагностика основного заболевания (лечащий врач).

Нормальные показатели гемограммы

Показатель	Женщины	Мужчины
Лейкоциты (WBC), $\cdot 10^9/\text{л}$	4,8—10,8	4,8—10,8
Эритроциты (RBC), $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,2—5,4	4,7—6,1
Гемоглобин (HGB), Г/л	120—160	140—180
Гематокрит (HCT), %	37—47	42—52
MCV, фл	81—99	80—94
MCH, пг	27—31	27—31
MCHC, г/дл	33—37	33—37
RDW, %	11,5—14,5	11,5—14,5
Тромбоциты (PLT), $\cdot 10^9/\text{л}$	130—400	130—400

Примечание. Здесь и далее: Г/л — Гига/л = $10^9/\text{л}$; Т/л — Тера/л = $10^{12}/\text{л}$; фл — фемтолитр; пг — пикограмм.

- **MCV** – ср. объем эр., измеряется в фемтолитрах (фл).
- Нормоцит - 80-100 фл;
- **Микроцит** - < 80 фл;
- Макроцит - >100 фл.
- **MCH** характеризует ср. сод-ние Hb в отдельном эр. и отражает массу Hb в «среднем» эритроците.
Измеряется в пикограммах (пг).

MCHC отражает концентрацию Hb в «среднем» эритроците, т.е. отношение содержания Hb к V клетки и характеризует степень насыщения эр. гемоглобином в процентах. Как хар-ка клетки, **MCHC** в клетке весьма стабильный параметр.

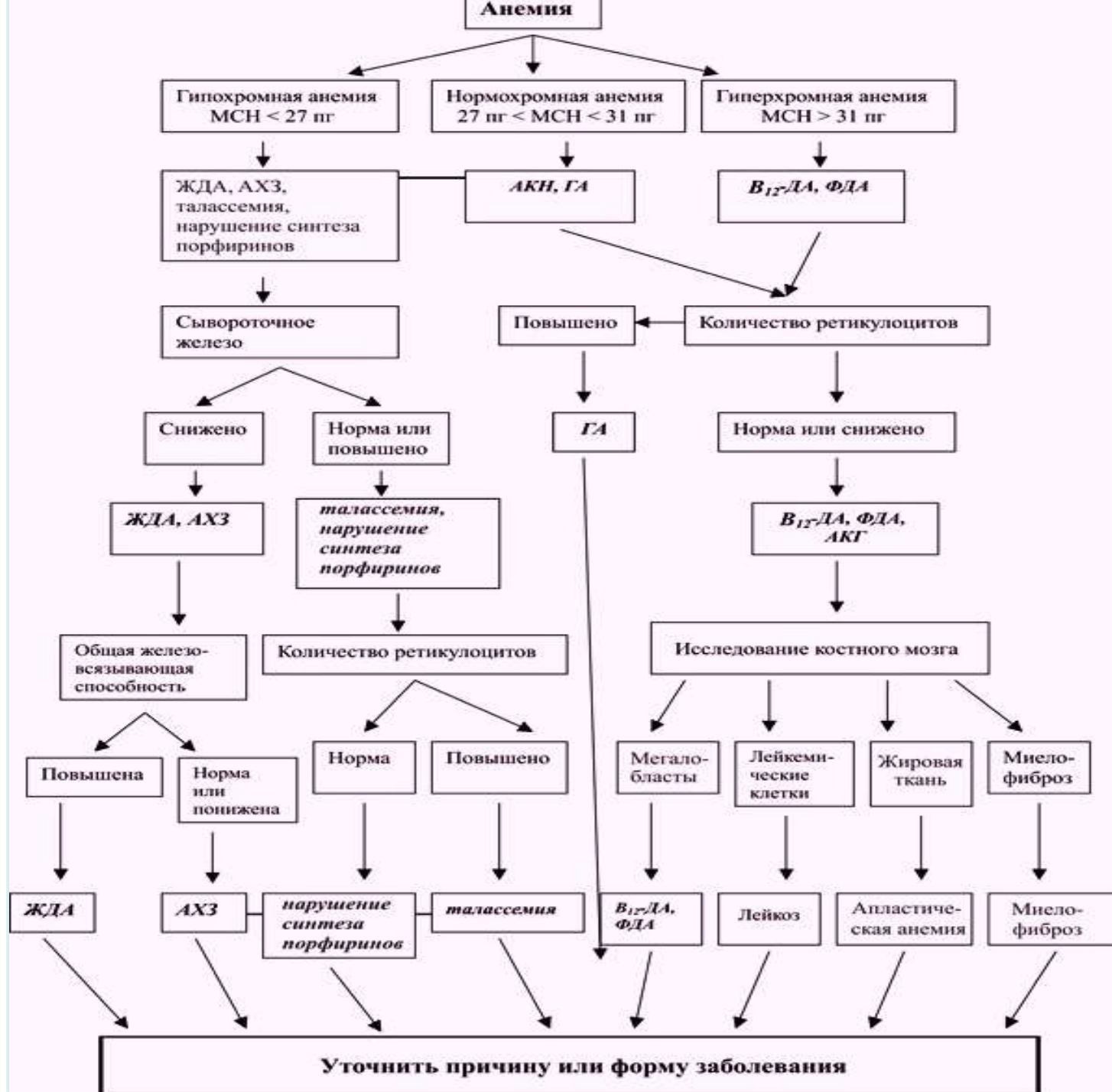
RDW явл. мерой различия эр-в по объему (анизоцитоза) и характеризует колебания объема эритроцитов.

Патогенетическая классификация анемий

- железодефицитные анемии;
- сидероахрестические (железонасыщенные) анемии;
- **железоперераспределительные анемии;**
- В12– дефицитные и фолиеводефицитные анемии;
- гемолитические АН;
- анемии при костномозговой недостаточности;
- анемии при уменьшении объема циркулирующей крови;
- анемии со смешанным механизмом развития.

Классификация анемий





Наиболее частая причина гипохромной анемии – дефицит железа!

- **Клинически** – *сидеропенический синдром*
- **План обследования:**
 - Сывороточное железо
 - Общая железосвязывающая способность сыворотки
 - Сывороточный ферритин
 - Сатурация трансферрина

Выявление причины железодефицитной анемии

1. Кровотечения различной локализации

Скрытые		Явные				
<ul style="list-style-type: none"> - Гинеколог - Уролог - Хирург - ЛОР 	<ul style="list-style-type: none"> - Кал на скрытую кровь - ЭГДС - Ректо- и колоноскопия - УЗИ ОБП, почек и малого таза - Онкомаркеры, в т.ч. ПСА - Ирригоскопия - Рентгеноскопия желудка 	<ul style="list-style-type: none"> - донорство - кровопотеря при гемодиализе 	Из половых путей	Из ЖКТ	макрогематурия	носовое
			<ul style="list-style-type: none"> - гинеколог - онкомаркеры (СА 125, СА 19-9, α-ФП – яичники; TPS, РЭА, SCCA – шейка матки) - УЗИ органов малого таза 	<ul style="list-style-type: none"> - хирург - ЭГДС - ректо – и колоноскопия - онкомаркеры (СА 19-9, РЭА, СА 242) - УЗИ ОБП 	<ul style="list-style-type: none"> - уролог - ПСА - УЗИ почек, предстательной железы 	<ul style="list-style-type: none"> - ЛОР
			<ul style="list-style-type: none"> - миома матки - Злокачественные опухоли - ДМК - эндометриоз 	<ul style="list-style-type: none"> - эрозивный гастрит - язвенная болезнь - злокачественные опухоли - НЯК - геморрой 	<ul style="list-style-type: none"> - цистит - злокачественные опухоли почек, мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> - Болезнь Рандю-Ослера

2. Повышенное и конкурентное потребление железа

Конкурентное потребление

- Глистные инвазии
- Опухоли

Повышенное потребление

- Беременность
- Подростки
- Спортсмены

3. Нарушение всасывания

Патология желудка

- анамнез
- ЭГДС
- анализ желудочного сока

- резекция желудка
- атрофический гастрит

Патология кишечника

- резекция кишечника
- целиакия, спру
- энтериты

- анамнез
- видеоэнтероколоноскопия
- консультация гастроэнтеролога (назначение специальных методов исследования для верификации вида нарушения всасывания)

4. Недостаток железа в пище

Пищевые пристрастия (чай, кофе, вино, продукты богатые кальцием снижают всасывание железа)

диеты, анорексия

- психиатр
- диетолог

Стандарт обследования взрослого населения с анемией (ЖДА)

1. Лабораторная диагностика (обязательная)

- ОАК
- билирубин, креатинин, сывороточное железо
- Группа крови, резус фактор
- RW, кровь на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов
- Анализ кала на скрытую кровь
- Анализ кала на я\г

2. Лабораторная диагностика (дополнительная)

- миелограмма
- коагулограмма
- ферритин, трансферрин, ОЖСС
- АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, мочевины, мочевая кислота
- антитела к ДНК
- антитела к щитовидной железе
- белок и его фракции
- уровень эритропоэтина

Критерии ЖДА

- – низкий цветовой показатель
- – гипохромия эритроцитов, микроцитоз
- – снижение уровня сывороточного железа
- – повышение общей железосвязывающей способности сыворотки
- – снижение содержания ферритина в сыворотке.

Полное меню тестов для диагностики анемии

Исследование всех параметров клеток крови в ОАК	Гематология
сывороточное железо	клиническая биохимия
НЖСС	клиническая биохимия
ОЖСС	клиническая биохимия
трансферрин	клиническая биохимия
насыщение трансферрина	клиническая биохимия
ферритин	клиническая биохимия
СРБ	клиническая биохимия
фолат сыворотки	иммунохимия
фолат эритроцитов	иммунохимия
витамин В12	иммунохимия
эритропоэтин	иммунохимия
антитела к внутреннему фактору Кастла	иммунохимия
растворимый рецептор трансферрина, индекс	иммунохимия

Дифференциальная диагностика ЖДА, В12-дефицитной и апластической анемии. Основные клинические синдромы:

ЖДА	В12-дефицитная анемия	Апластическая анемия
Общий: Анемический синдром		
<ul style="list-style-type: none">- Сидеропенический- Гематологический	<ul style="list-style-type: none">- Циркуляторно-гипоксический синдром- Гастроэнтерологический синдром- Синдром нейропсихических расстройств- Гематологический синдром	<ul style="list-style-type: none">- Циркуляторно-гипоксический- Септико-некротический- Геморрагический

Признак	ЖДА	В12-деф.анемия	Апластическая
Объективные данные <u>Общий осмотр:</u> Кожные покровы	Алебастрово-бледные с зеленоватым оттенком, отсутствует пигментация от загара. Сухость, трещина на кончиках пальцев, подошв. Трещины в углах рта.	Бледные кожные покровы с невыраженной желтушностью. Возможно гиперпигментация кожи, витилиго. Петехии, синички. Хейлит	.
Волосы	Тусклые, секутся, возможно выпадение.	Без особенностей	Без особенностей
Ногти	Слоятся, поперечная исчерченность, волнистость после маникюра, койлонихии.	Без особенностей	Без особенностей
Зубы	Темнеет эмаль, развивается кариес, крошатся	Без особенностей	Кровоточивость десен
Глаза	Голубые склеры	Без особенностей	Кровоизлияние в сетчатку
Периферические отеки	На ногах	Нет	Нет

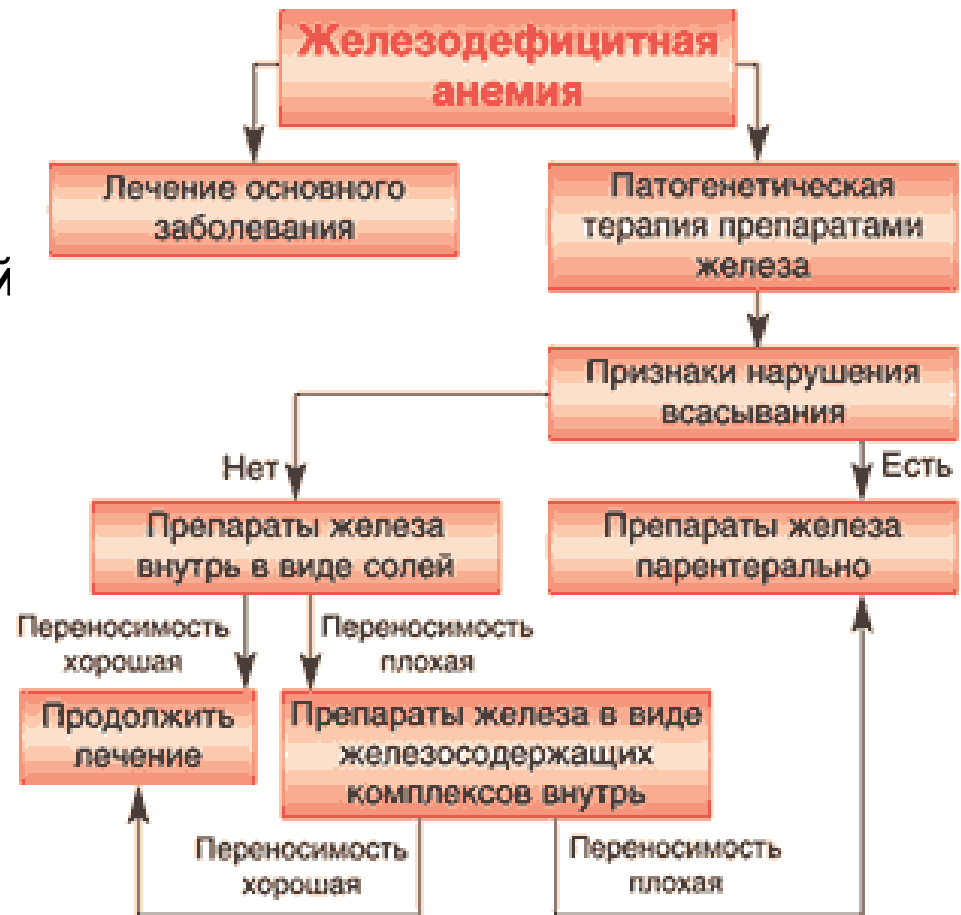
Дифференциальная диагностика ЖДА, В12-дефицитной и апластической анемии.

Особенности общего анализа крови:

ЖДА	В12-деф.анемия	Апластическая анемия
Гипохромная	Гиперхромная	Нормоцитарная
Микроцитарная	Макроцитарная	Макроцитарная
Гиперрегенераторная	Гипорегенераторная	Арегенераторная

Лечение ЖДА

- В клинической практике ПЖ применяются внутрь или парентерально.
- Путь введения преп. у б-х ЖДА определяется конкретной клинической ситуацией.
- В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний ПЖ следует назначать внутрь.



Основные группы современных препаратов железа для лечения и профилактики ЖДА

Препараты двухвалентного железа	Препараты трехвалентного железа
Сульфат железа (II) <ul style="list-style-type: none">• Актиферрин• Гемофер пролонгатум• Тардиферон• Ферроплекс (пероральные лекарственные формы)	Железо (III) – гидроксид полимальтозный комплекс <ul style="list-style-type: none">• Мальтофер• Мальтофер Фол• Феррум Лек (пероральные лекарственные формы; раствор для внутримышечного введения)
Хлорид железа (II) <ul style="list-style-type: none">• Гемофер (пероральная лекарственная форма)	
Глюконат железа (II) <ul style="list-style-type: none">• Тотема (пероральная лекарственная форма)	Гидроксид сахарозный комплекс (сахарат железа (III)) <ul style="list-style-type: none">• Венофер (раствор для внутривенного введения)
Фумарат железа (II) <ul style="list-style-type: none">• Ферронат (пероральная лекарственная форма)	

Клинический пример

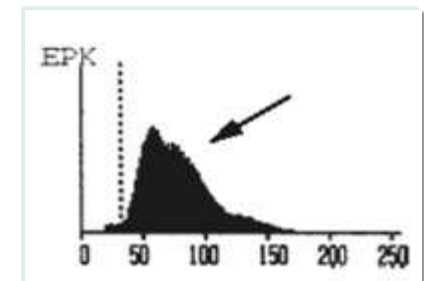
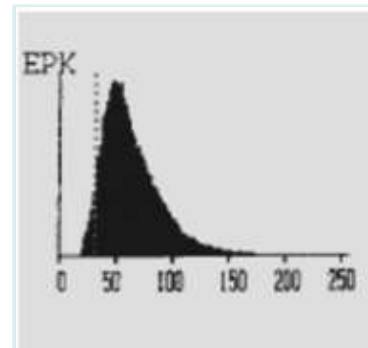
- У 34-летней женщины выявлена гипохромная микроцитарная анемия с очень низкими MCV (49,0 фл) и MCH (15.0 пг), а также существенно увеличенным значением RDW (21.3%).

Предварительный диагноз: ЖДА.

RBC: 6.96
HGB: 106
HCT: 34.1
MCV: 49.0
MCH: 15.0
MCHC: 31,1
RDW: 21.3

**Результаты: железо - 3 мкмоль/л (9-30,4),
ОЖСС – 100 мкмоль/л (46-90), ферритин -
3 мкг/л (12-150).**

После 10-дневного курса терапии пероральными препаратами железа отмечено увеличение RDW, а также появление на гистограмме распределения эритроцитов по объему второго пика в области нормоцитов (отмечен стрелкой).



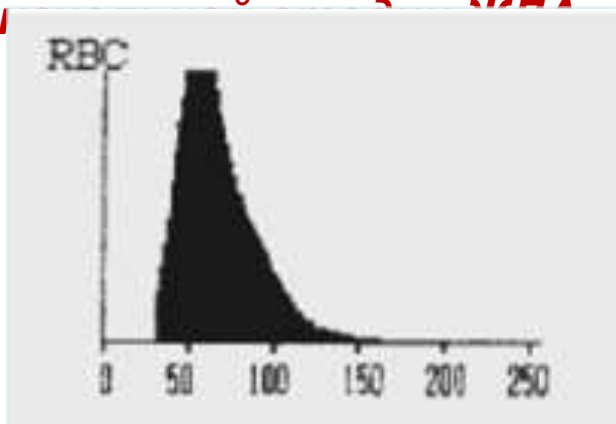
Клинический пример

- Пациент - мужчина 77 лет. В анамнезе – месяц тому назад небольшое гастродуоденальное кровотечение. В анализе крови – нормальный гемоглобин. Однако отмечено сокращение MCV (68фл), MCH (19 пг) и увеличение RDW (24.0).

Т. обр., по данным гемограммы анемия отсутствует. Однако, в картине крови преобладают микроциты с низким содержанием гемоглобина. Наиболее вероятен диагноз – *латентный дефицит железа*.

RBC: 6.94
HGB: 133
HCT: 43.0
MCV: 68.0
MCH: 19.0
RDW: 24.0

Результаты биохимических исследований:
железо 6 мкмоль/л (11,6-31,3), ферритин 10 мг/л (15-200), - подтвердили наличие

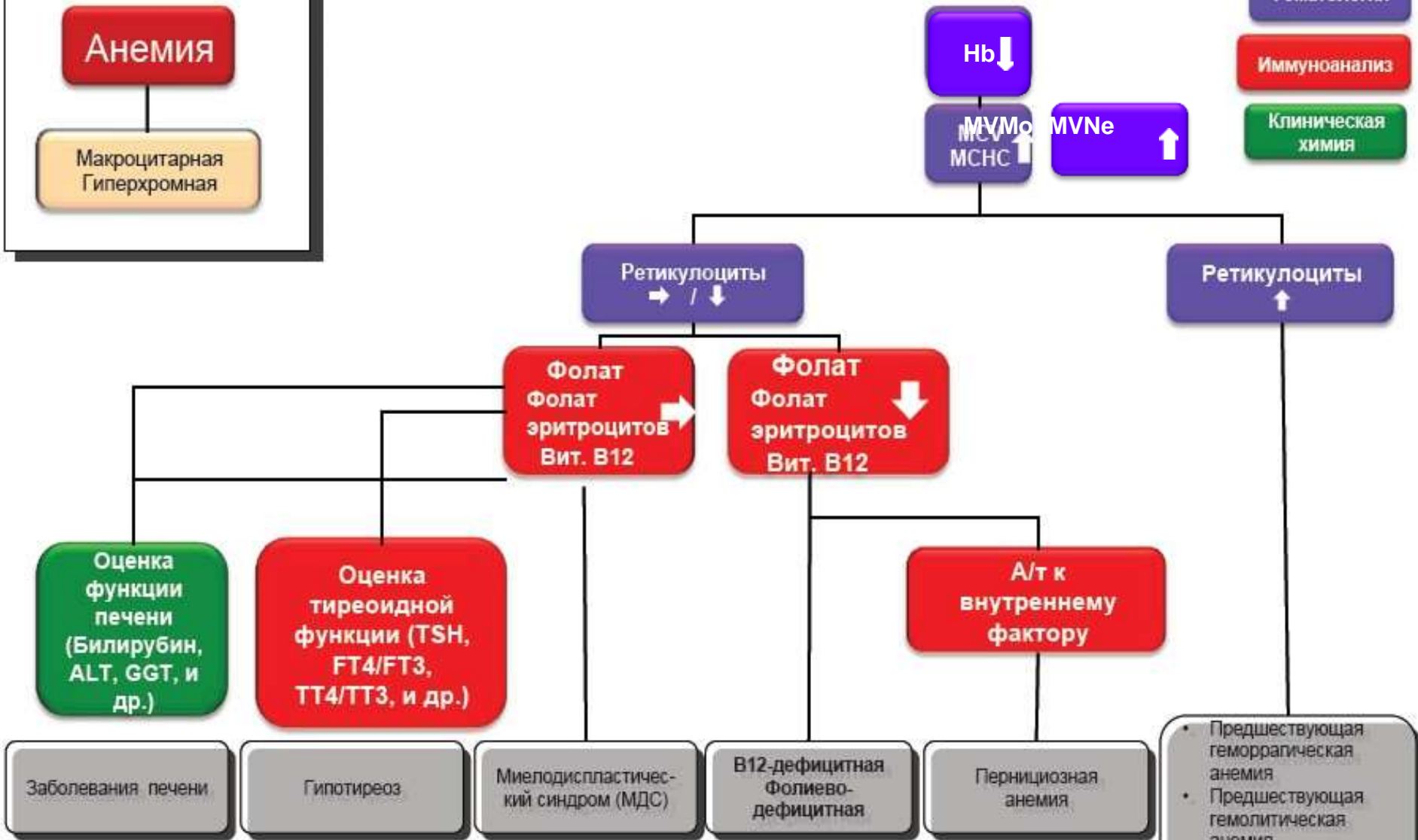


Пациенту назначены препараты железа, эффективность которых по данным гемограммы (ув-е RDW и появление на эритроцитарной гистограмме второго пика в нормоцитарной области), отмечена уже через 10 дней.

Витамин-дефицитная анемия

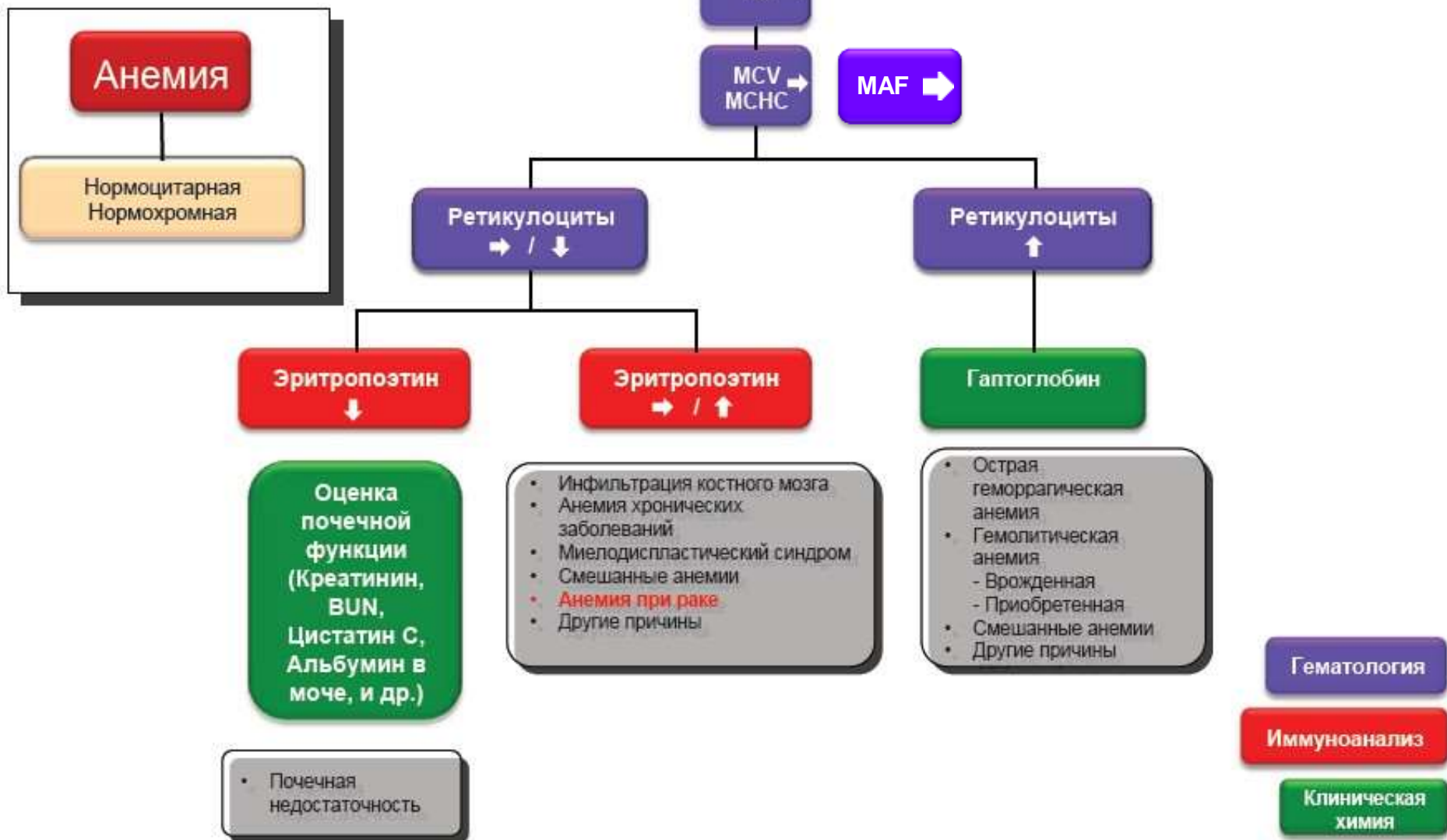


- Гематология
- Иммуноанализ
- Клиническая химия



1. Stabler N Engl J Medicine 2013;368:149-60.
2. AACE Guidelines on Hypothyroidism Endocr Pract 2012; 18(6) 988 – 1028
3. Gonzales-Casas World J Gastroenterol 2009 October 7; 15(37): 4653-4658

Анемия почечной недостаточности и анемия при раке



1. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines 2006, American Journal of Kidney Disease 47 (Suppl. 3), S11-145
2. NCCN Guidelines on Myelodysplastic Syndrome 2011
3. NCCN Guidelines on Cancer and chemotherapy induced anemia 2013

Дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий

Таблица 2. Основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий

Основные признаки	Железо-дефицитные АН	Сидероахрестические АН	Железоперераспределительные АН	Талассемии
Сывороточное железо	Снижено	Повышено	Норма или повышено	Повышено
Общая железосвязывающая способность сыворотки	Повышена	Снижена	Норма или снижена	Снижена
Содержание ферритина в крови	Снижено	Повышено	Повышено	Повышено
Количество ретикулоцитов	Норма	Норма или повышено	Норма или повышено	Повышено
Мишеневидность эритроцитов	Может быть	Может быть	Может быть	Часто выражена
Базофильная пунктация эритроцитов	Отсутствует	Имеется	Отсутствует	Имеется
Количество сидеробластов и сидероцитов	Снижено	Повышено	Повышено	Повышено
Непрямой билирубин	Норма	Норма	Норма	Часто повышен
Проба с дефероксамином	Отрицательная	Положительная	Положительная	Положительная
Признаки гипосидероза	Имеются	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Эффект от препаратов железа	Имеется	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронических заболеваний (АХЗ) и их сочетания.

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень железа в сыворотке крови	Снижен	Снижен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС)	Снижена	Повышена	
Насыщение трансферрина	Снижена	Снижена	Снижена
Уровень ферритина в сыворотке крови	В норме или повышен	Снижен	Повышен
Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR)	В норме	Повышен	В норме или повышен
Соотношение растворимых рецепторов к трансферрину к log ферритина (индекс sTfR)	В норме NC (соотношение < 1)	Повышен (соотношение > 2)	Повышен (соотношение > 2)
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови*	Повышен	В норме	Повышен
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	

Клинический пример: женщина, 64 года, на пенсии. 3 мес назад поставлен диагноз ревматоидный артрит и назначено противовоспалительное лечение. Жалуется на слабость и немного учащенное дыхание. Данные осмотра: признаки РА в суставах. Бледные конъюнктивы. В остальном без особенностей.

	Test Result	Normal Range
Лейкоциты	5 x 10 ⁹ /L	4-10 x 10 ⁹ /L
Эритроциты	3.83 x 10 ¹² /L	3.8-5.8 x 10 ¹² /L
Гемоглобин	105 g/L	12-16 g/dL
Гематокрит	32.1 %	37-47 %
Ретикулоциты	63 x 10 ⁹ /L	20-80 x 10 ⁹ /L
MCV	75 fL	80-100 fL
MCH	23 pg	27-32 pg
MCHC	30 g/dL	32-36 g/dL
RDW	15	11-14
Тромбоциты	230 x 10 ⁹ /L	150-500 x 10 ⁹ /L

⇒ **Микроцитарная гипохромная анемия**

Клинический пример

Какие дополнительные тесты вы порекомендуете ?

➤ СОЭ и С-Реактивный белок

👉 Железо, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина

➤ В12, фолат

➤ Давление кислорода и насыщение кислородом

➤ Na, K, Ca, креатинин, мочевая кислота

➤ Проверить функцию печени (билирубин, трансаминазы, альбумин)

➤ Проверить ревматоидный фактор в сыворотке и анти-ядерные антитела

Клинический пример

	Test Result	Normal Values
Железо сыворотки	4.3 $\mu\text{mol/L}$	5.0- 30.4 $\mu\text{mol/L}$
Трансферрин	1.93 g/L	1.9 – 2.8 g/L
Насыщение трансферрина	13%	15 - 50%
Ферритин !!!	90 $\mu\text{g/L}$	11-307 $\mu\text{g/L}$
СОЭ	50 мм/ч	< 20 мм/ч
С-реактивный белок	115 mg/L	<10 mg/L

Клинический пример

Какова причина анемии?


- **Анемия хронических заболеваний**
- **ЖДА**
- **АХЗ + ЖДА**
- **Необходимы дополнительные тесты для подтверждения**

Клинический пример

Растворимый рецептор трансферрина: **5.6 mg/L** (0.85-

3.05) Какова интерпретация этого результата?

➤ Подтверждение анемии хронических заболеваний.

 ➤ Железодефицитная анемия ассоциированная с анемией хронических заболеваний.

Окончательный диагноз: АХЗ + ЖДА.

Варианты развития анемии при ревматоидном артрите (РА)

- **АХЗ**
 - *Обычно слабой или средней степени*
 - *Обычно нормохромная и нормоцитарная*
- **ЖДА**
 - *Наблюдается примерно у 50% пациентов с РА*
 - *Сочетание с АХЗ в 30% - 70% случаев РА*
 - *Чаще всего обусловлена кровопотерями в ЖКТ, вследствие терапии нестероидными противовоспалительными средствами или кортикостероидами*
 - *Обычно гипохромная и микроцитарная*
- **Дефицит витамина В12**
- **Дефицит фолиевой кислоты**

Трудности диагностики ЖДА при РА

- Уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина отражают количество железа, доступного для синтеза гемоглобина

- Ниже нормы при АХЗ и ЖДА

- Ферритин – индикатор запасов железа

- Положительный белок острой фазы

- Понижен при ЖДА

- Норма или повышен при АХЗ

- **sTfR отражает потребность клеток в железе**

- При недостатке железа, диагноз - ЖДА

- Когда запасы железа достаточные НЕ подвержен влиянию воспаления
sTfR >2.5 mg/L и ферритин <50 µg/L

параметр	ЖДА	АХЗ	ЖДА+АХЗ
ферритин	↓	N или ↑	N
Hb	↓	↓	↓
Fe	↓	↓	↓
sTfR	↑	N	↑

sTfR позволяет различать случаи АХЗ без дефицита железа от АХЗ, ассоциированной с ЖДА.

100% чувствительность и 97% специфичность для диагностики ЖДА

Ошибки ведения больных ЖДА

- неадекватная трактовка характера анемии (**«все ЖДА гипохромные, но не все гипохромные анемии являются ЖДА!»**);
- исследование сыв. Fe на фоне применения ПЖ, приема Fe- содержащих поливитаминов, трансфузий эр.;
- недоучет влияния лекарств. ср-в (эстрогены, метотрексат и др.) на уровень сывороточного Fe;
- недостаточно активное выявление причины ЖДА (отсутствие эндоскопических и других доп. исследований);
- недоучет небольших хр. кровопотерь (меноррагии, геморрой, носовые кровотечения и т.д.) в развитии ЖДА;

Ошибки ведения больных ЖДА

- необоснованное назначение парентер. ПЖ в расчете на большую их эффективность;
- назначение ПЖ и витамина В₁₂ до выявления патогенетического варианта анемии;
- неадекватная доза ПЖ (недоучет кол-ва Fe препарате);
- отсутствие контроля эффективности ПЖ или неадекват. контроль (показатели сыв. Fe на фоне лечения ПЖ);
- недостаточный срок насыщающей терапии ПЖ в расчете лишь на клинический эффект, а не на нормализацию показателей Hb;
- отсутствие поддерживающей терапии ПЖ при продолжающихся хр. кровопотерях;

Принципы ведения пациента с анемией хронического заболевания

- Лечение основного заболевания
- Рекомбинантный эритропоэтин
- Гемотрансфузии при наличии показаний

Альтернативная стратегия лечения АХЗ (3 основных направления)

- – **гемотрансфузии** (могут исп-ся как разовые меры, не превращаясь в средство пост. терапии);
- – **применение стимуляторов эритропоэза** (эритропоэтин) с или без одновременного применения в/в преп. железа (терапия «off label»):
I режим: 10 тыс. ед. 3 раза в неделю п/к;
II режим: 30–40 тыс. ед. 1 раз в неделю;
- – **внутривенные препараты железа (феринжент, венофер, космофер).**

Показания к гемотрансфузии

- Онкогематология
- Острая кровопотеря

- **Hb менее 65 г/л**
- **Hb менее 80 г/л при выраженной клинике (тахикардия, одышка, снижение АД)**

Рекомендации экспертов Европы и США по применению препаратов железа при АХЗ (2006 г.)

- эффективность эритропоэтина увеличивается при совместном применении с в/в препаратами железа, которое может ускорить или усилить ответ на эритропоэтин;
- использование преп. железа в/в может снизить дозу эритропоэтина, необходимую для достижения эффекта;
- в некоторых случаях в/в введение преп. железа без эритропоэтина может обеспечить существенное улучшение;
- ***не должны применяться при активном сепсисе;***
- ***не рекомендуется больным с АХЗ с высоким уровнем ферритина, что связано с неблагоприятным исходом;***
- в/м и оральные преп. железа не должны применяться при АХЗ из-за побочных эффектов и низкой эффективности.

Показания для консультации гематолога

- Впервые выявленная анемия неясной этиологии
- Сочетание анемического синдрома с лихорадкой, снижением массы тела, лимфаденопатией
- Микроцитарная анемия при нормальном или повышенном уровне сывороточного железа
- Макроцитарная анемия при нормальном или повышенном уровне витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке
- Клинические или лабораторные признаки гемолиза
- Сочетание анемии с другими изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитоз, тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, появление незрелых элементов)
- Отсутствие эффекта от лечения анемии «известного» генеза

Показания к госпитализации

- Тяжелая анемия
- Необходимость гемотрансфузии
- Невозможность уточнить этиологию анемии в условиях поликлиники

Выводы

- *Точная дифференциальная диагностика анемий – залог успешного лечения.*
- Очевидно, что грубая ошибка на этапе определения патогенетического варианта анемии неизбежно приведет к неправильной терапевтической тактике.
- Поэтому *лаборатория должна гарантировать качество своих исследований.*
- Для этого все анализы должны быть проведены только на современном оборудовании, с использованием современных методов лабораторной диагностики, позволяющих обеспечить высокую точность и аналитическую надежность результатов.