

Дифференциальный диагноз анемий

Определение

Анемия, или малокровие -
клинический синдром,
связанный с уменьшением
общего количества гемоглобина
или эритроцитарной массы

Причины анемии

- Нарушение продукции эритроцитов (недостаточность костного мозга, нарушение синтеза ДНК, нарушение синтеза гема)
- Ускоренное разрушение эритроцитов (гемолиз)
- Острая кровопотеря

Недостаточность костного мозга

- Апластическая анемия
- Инфильтрация костного мозга
- Миелодиспластические синдромы
- Вторичные анемии (заболевания печени, заболевания почек, эндокринные болезни, хронические воспалительные заболевания)

Недостаточная продукция эритроцитов

- Дефицит железа (снижение синтеза гема)
- Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 (снижение синтеза ДНК)
- Дефицит белка

Клинический анализ крови

- Определение количества гемоглобина и эритроцитов - диагностика анемии
- легкая степень 110-90 г/л
- средняя степень 90-70 г/л
- тяжелая анемия <70 г/л
- крайне тяжелая анемия <51 г/л

Классификация анемий

- По диаметру эритроцитов
- По содержанию гемоглобина в эритроцитах
- По регенераторной способности костного мозга

Характеристики эритроцитов

- Средний диаметр эритроцита (MCD – mean corpuscular diameter) 5,5 - 8,8 мкм
- Средний объем эритроцита (MCV – mean corpuscular volume) – 75 - 95 мкм³
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH – mean corpuscular hemoglobin) – 24 – 33 пг
- Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration) – 32 – 38 г/дл

Классификация по размеру эритроцитов

- Микроцитарные (средний объем $< 75 \text{ мкм}^3$)
- Нормоцитарные (средний объем от 75 до 95 мкм^3)
- Макроцитарные (средний объем $> 100 \text{ мкм}^3$)
- Мегалоцитарные (средний объем $> 125 \text{ мкм}^3$)

Распределение анемий по ЦП

ЦП (норма 0,85-1,1)	Виды анемий
Нормохромная	Гемолиз Аплазия Анемии хр. болезней (АХБ)
Гипохромная (<0,85)	Железодефицитная Сидеробластная Талассемия АХБ
Гиперхромная (>1,1)	В12-дефицитная Фолиеводефицитная

Показатели регенерации

- Содержание ретикулоцитов (норма 0,2 - 1 %)
- **Корригированное число ретикулоцитов — ретикулоциты* (Ht больного/Ht в норме)**
- **Абсолютное число ретикулоцитов (норма от 50000 до 60000 в мкл).**

норморегенераторные анемии

гипорегенераторные анемии

гиперрегенераторные анемии

Клиническая картина анемий

- Общеанемический синдром
- Признаки основного заболевания при вторичном характере анемии
- Специфические проявления отдельных анемий (сидеропенический синдром, признаки гемолиза, неврологическая симптоматика, поражения эпителиальных тканей и др.)

Физикальные данные

- Кожные покровы и слизистые
- Лимфаденопатия
- Гепатомегалия/спленомегалия
- Сtigмы наследственных гемолитических анемий (разрастание плоских костей - башенный череп, низкие надбровные дуги, полидактилия и др.)

Микроцитарные анемии

- Гипохромные - ЖДА, талассемия, АХБ, сидеробластные
- Нормохромные - гомозиготный эллиптоцитоз (редко встречается)

Причины ЖДА

- Повышенная потребность в Fe
- Алиментарный дефицит Fe
- Хронические кровопотери
- Снижение всасывания Fe
(мальабсорбция, ахлоргидрия, гастрэктомия, энтериты)
- Нарушение всасывания железа
(гипопротеинемии, врожденный дефицит трансферрина)

Признаки железодефицита

- Изменения кожи и ее придатков
- Извращение вкуса
- Пристрастие к запахам ацетона, бензина
- Реже - ангулярный стоматит, гингивит
- Редко - глоссит, нарушение глотания, боли и тяжесть в эпигастрии; недержание мочи, мышечная слабость, боли в мышцах
- Субфебрилитет
- Снижение иммунитета

Показатели обмена железа

- Среднее содержание железа в организме мужчины массой тела 70 кг – 4 грамма
- В эритроцитах – 2500 мг, в плазме 4 мг, всасывание и потери – 1-2 мг в сутки
- Железо в сыворотке – 6-27 мкмоль/л
- ОЖСС 30-85 мкмоль/л
- Железо/ОЖСС (степень насыщения трансферрина железом) 20-45%
- Трансферрин 24-45 мкмоль/л

Показатели обмена железа

- Ферритин сыворотки 30-100 женщины, 30-300 мкг/л мужчины
- % гипохромных эритроцитов – 2.5%
- Содержание гемоглобина в ретикулоцитах
- Растворимый компонент рецепторов трансферина (sTfR) - независимый от наличия воспаления, опухоли, инфекционного заболевания, острого или хронического гепатита маркер обмена железа.

Виды железодефицита

Истинный дефицит железа

- ↓ ферритина
- ↓ общего содержания железа
- ↓ % насыщения трансферрина

Уменьшение доступного железа в циркуляции и депо (ферритин и РЭС), вызванное хроническими его потерями

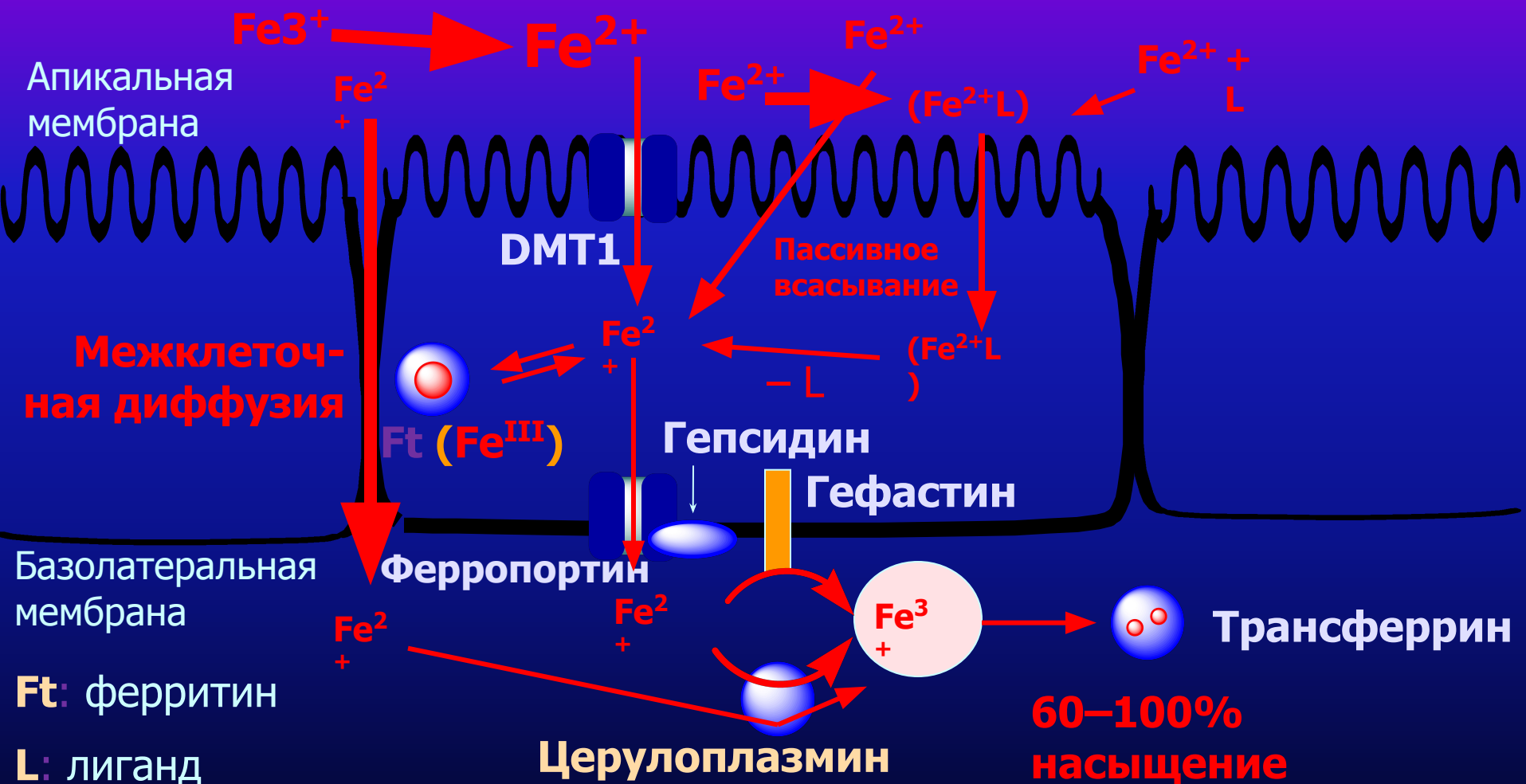
Функциональный дефицит железа

- N или ↑ ферритин и общее содержание железа
- ↓ % насыщения трансферрина

Уменьшение доступного железа в циркуляции при сохраненных депо железа

Невозможность быстрого высвобождения железа из депо, снижение всасывания в кишечнике, нарушение транспортировки железа в костный мозг

Показатель	Норма	Функциональ- ный дефицит	Абсолютный дефицит
Железо, мкмоль/л	6-27	Норма/↑	Снижено
Трансферрин, мкмоль/л	25-45	Норма/↓	Повышен
%нас. трансферрина	20-45	↓	Снижен
Ферритин, мкг/л	100-30 0	Норма/↑	Снижен

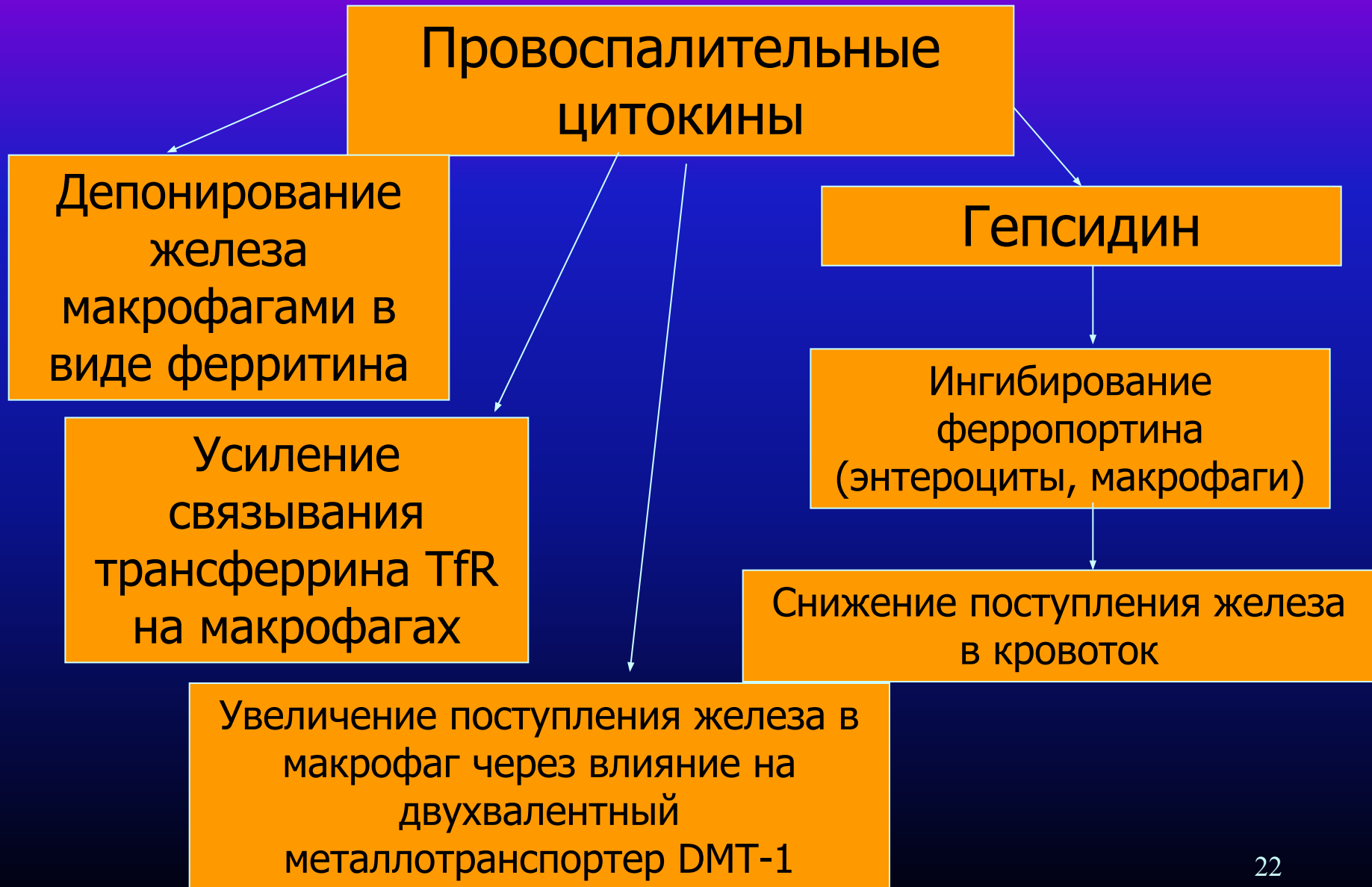


Ft: ферритин

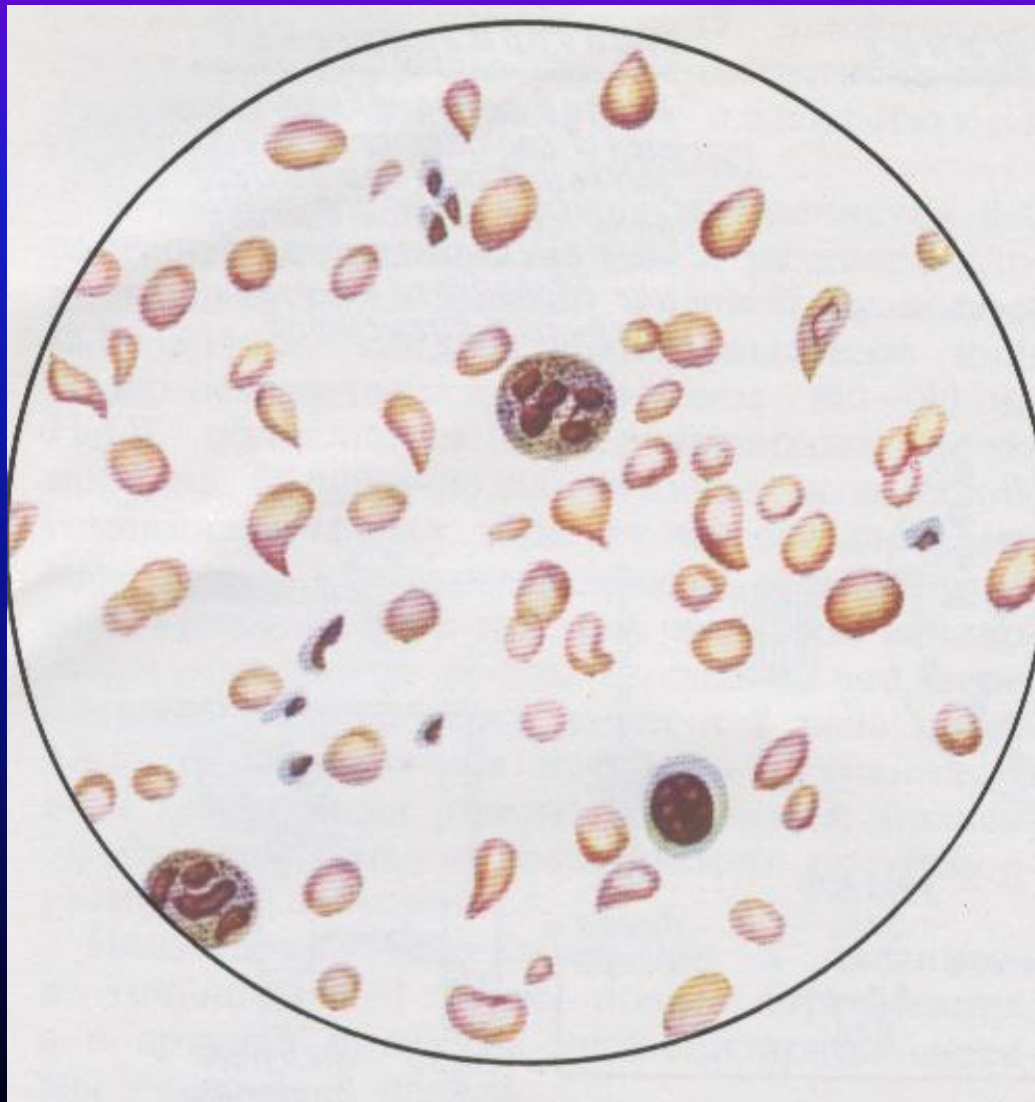
L: лиганд

DMT1: Двухвалентный переносчик металлов 1

Роль цитокинов в развитии железодефицита



Картина крови при ЖДА







Анемии хронических болезней (АХБ)

Вторичный синдром, сопровождающий длительно текущие инфекционные, системные и онкологические заболевания и характеризующийся сниженной продукцией эритроцитов и нарушением реутилизации железа из макрофагов

Изменения в анализе крови при АХБ

- Гипохромия и микроцитоз в поздних стадиях и при тяжелой анемизации (до этого - нормохромные нормоцитарные)
- Железо и ОЖСС снижены
- Ферритин повышен

Сидеробластные анемии

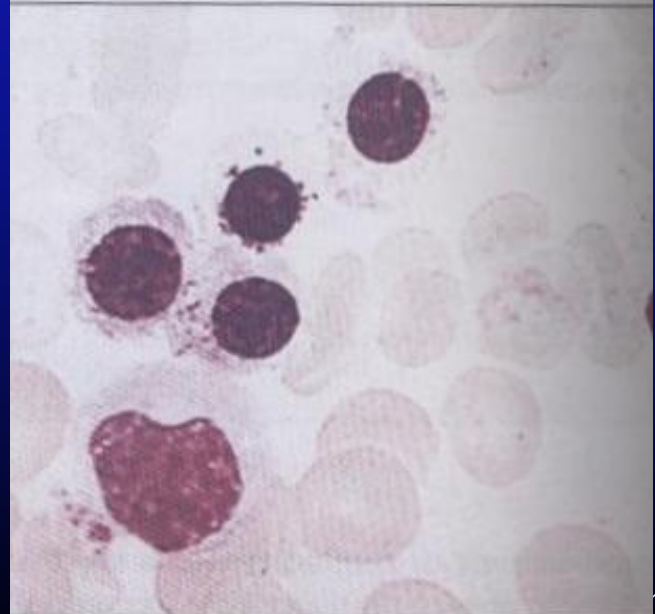
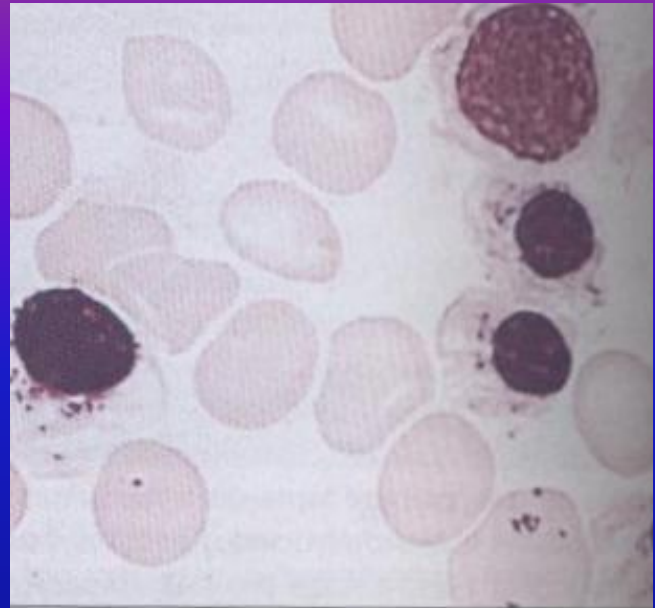
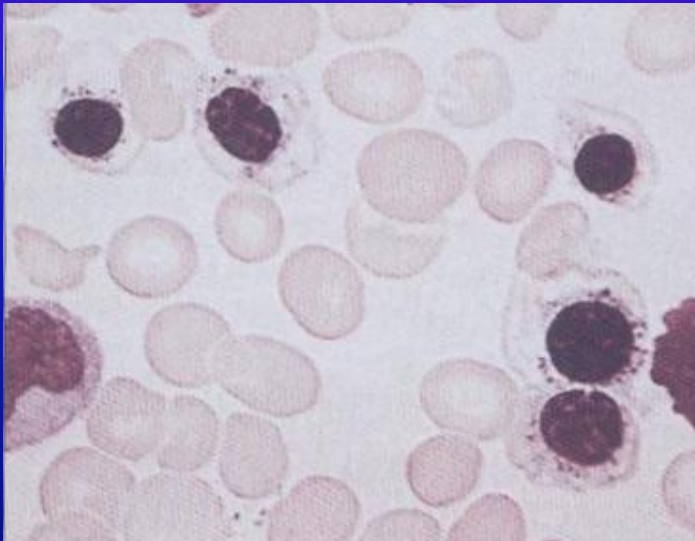
- Нарушение использования железа в связи с нарушением синтеза порфирина
- Высокое содержание железа
- Снижение ОЖСС
- Гемосидероз
- Гипохромия эритроцитов
- Увеличение количества сидеробластов в костном мозге

Сидеробластные анемии

- Наследственные
- Приобретенные
- первичные
- вторичные
 - лекарственные (изониазид, азатиоприн)
 - токсические (свинцовые, алкогольные)

Сидеробластные анемии

- Ассоциированные (при инфекциях, ревматоидном артрите, онкологических заболеваниях, уремии, микседеме, порфирии, гематологических заболеваниях - МДС, лейкозы, мегалобластные анемии)
- Идиопатические



Гипохромная микроцитарная анемия

Сывороточное
Fe снижено

Железодефицитная
анемия

Анемия при
хронических
болезнях

Сывороточное
Fe
нормальное или
повышено

Стернальная
пункция -
сидеробласты

Сидеробластная
анемия

Врожденная

Приобретенная

Гемоглобин -
электрофорез
и др.

Талассемия

Гемоглобинопатии

Макроцитарные анемии

Нормо/гипорегенераторные:

- Гипо/апластические
- Миелодиспластические синдромы (МДС)
- Мегалобластные (дефекты синтеза ДНК)

Гиперрегенераторные

- Гемолитические анемии
- Острая кровопотеря

Метаболизм кобаламина и фолиевой кислоты



Обмен В12

- Высвобождение в желудке из пищи
- Связывание с транскобаламинами (R-белками)
- Разрушение R-белков трипсином
- Связывание с внутренним фактором Кастла
- Всасывание в терминальной части подвздошной кишки
- Транспортировка в связи с транскобаламином II

Обмен фолиевой кислоты

- Поступление с пищей в виде полиглутамата
- Деконъюгация в тощей кишке до моноглутамата
- Всасывание в подвздошной кишке

Причины дефицита витамина В12

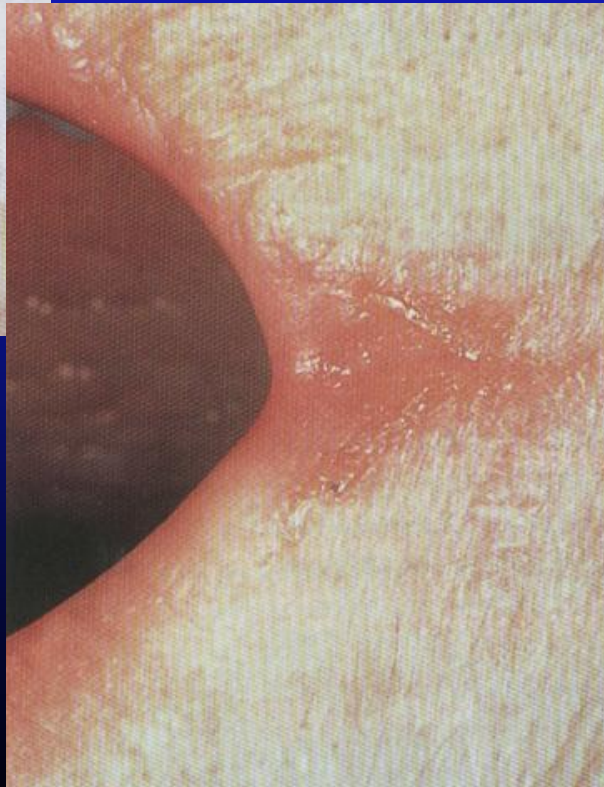
- Строгая вегетарианская диета (редко)
- Нарушение секреции внутреннего фактора Кастла (антитела, гастрэктомия)
- Нарушение всасывания (синдром Золлингера-Эллисона, гипертиреоз, заболевания поджелудочной железы, заболевания подвздошной кишки, целиакия, врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла, синдром Иммерслунд-Гресбека)
- Конкурентный расход
- Медикаменты (НО, противоязвенные, бигуаниды)

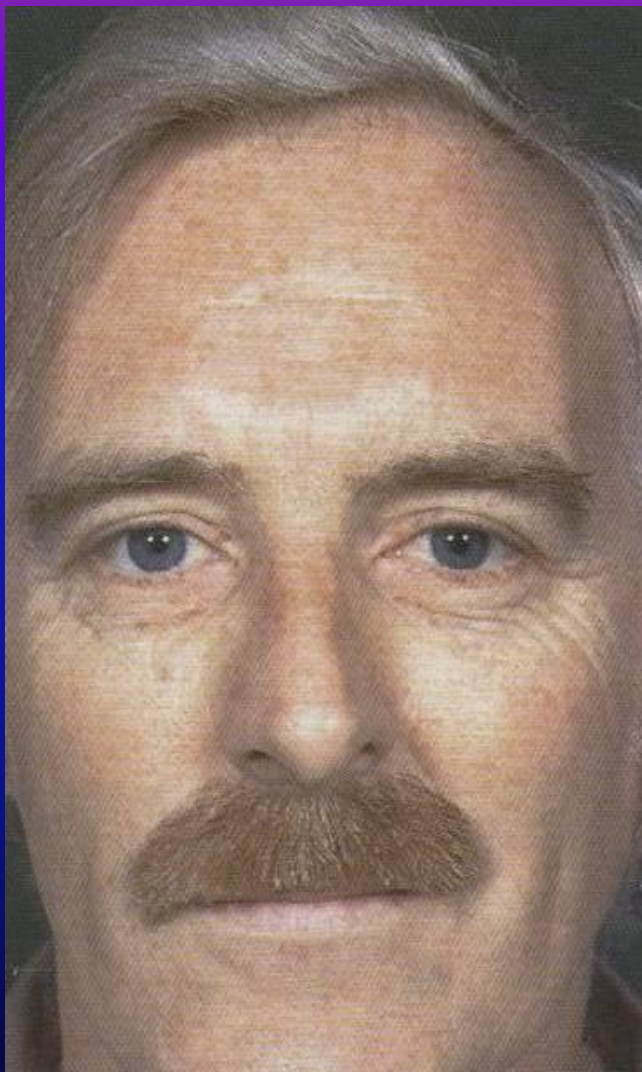
Причины дефицита фолиевой КИСЛОТЫ

- Алиментарный
- Повышенная потребность (беременность, лактация, гемолиз, быстрый рост опухоли, дерматит, гемодиализ, недоношенность)
- Мальабсорбция, прием противосудорожных препаратов
- Нарушения тканевого метаболизма (алкоголь, сульфосалазин, триметоприм, триамтерен, пириметамин, пентамидин, метатрексат, дефицит В12)

Клинические проявления

- Бледно-желтушная окраска кожи и склер (гемолиз)
- Гиперпигментация (повышение синтеза меланина)
- Афтозный стоматит, глоссит, хейлит
- Мальабсорбция
- Неврологические проявления
- Иногда - психические нарушения
- Повышение риска кардиоваскулярных заболеваний
- Повышение риска раковых опухолей (фолиевая кислота)





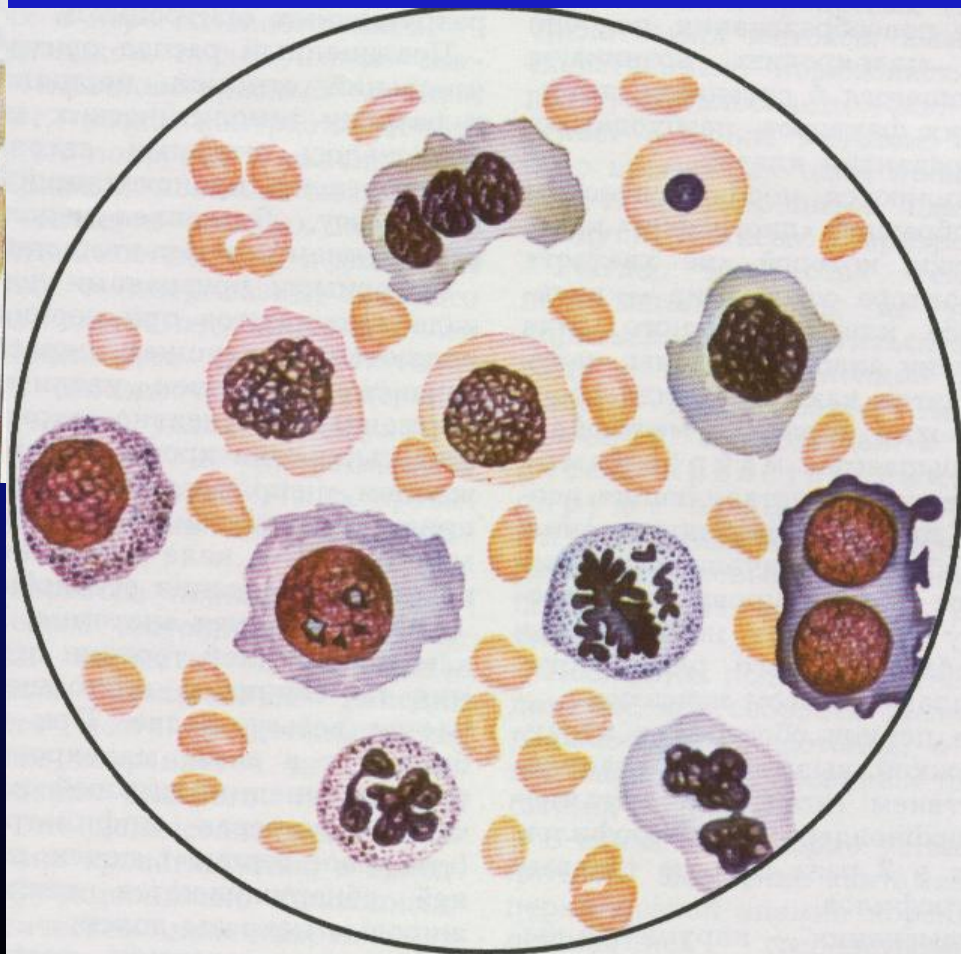
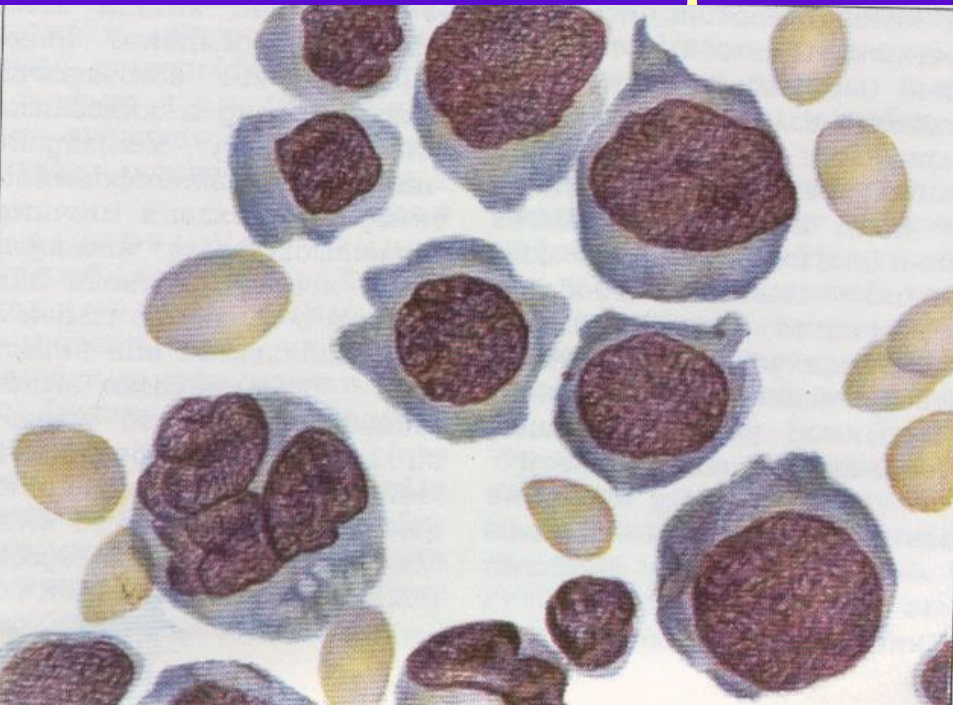
Диагностика

- Стернальная пункция - мегалобластный тип кроветворения, уменьшение числа и укрупнение ретикулоцитов
- В мазке - гиперсегментация ядер нейтрофилов, остатки ядер в эритроцитах
- Нейтропения, тромбоцитопения
- Содержание кобаламина в сыворотке
- Содержание фолата в сыворотке и эритроцитах
- МРТ спинного мозга

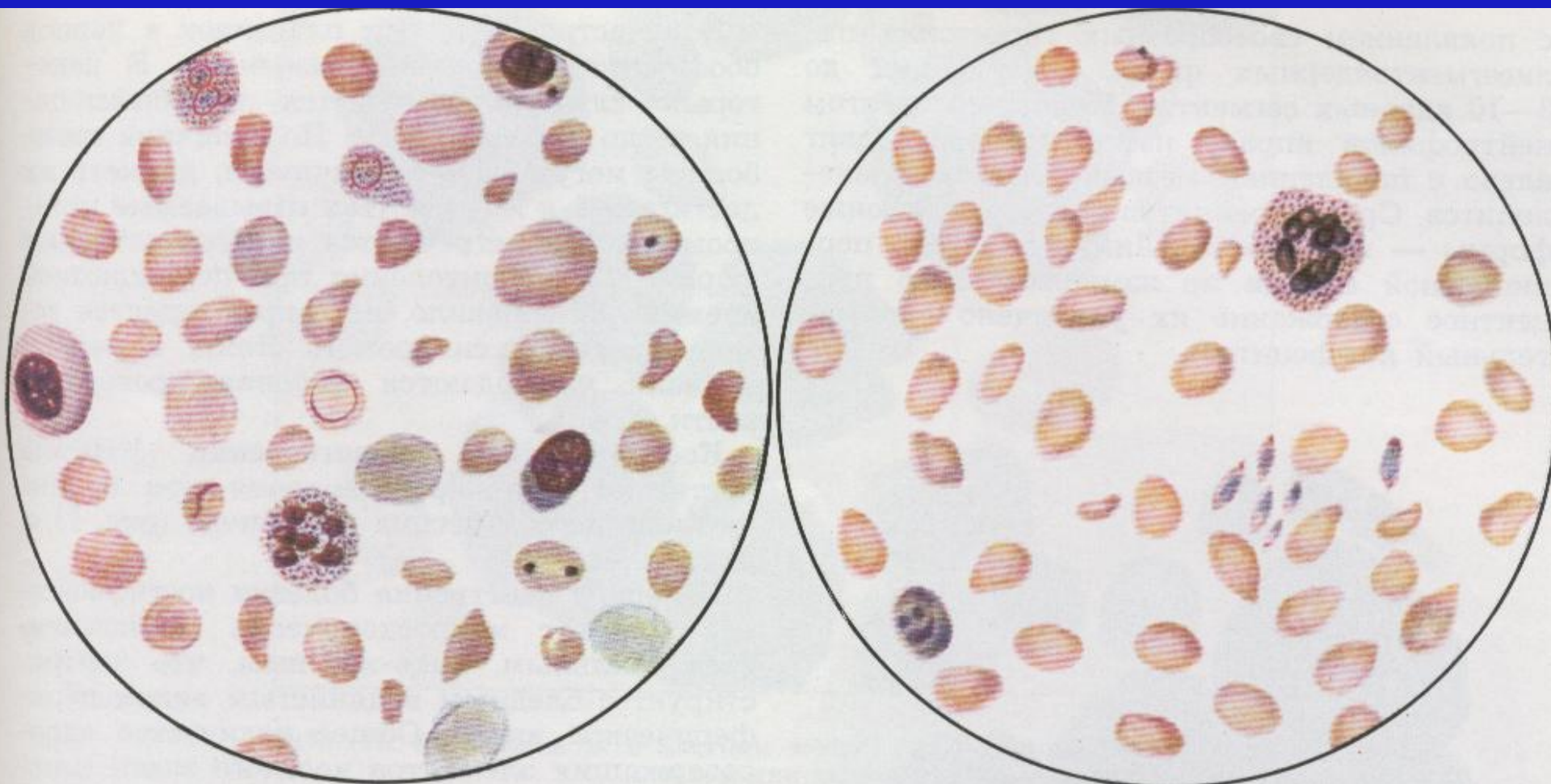
«Старые» методы диагностики

- *Повышение метилмалоновой кислоты (B12-деф. Анемия) в крови и моче*
- *Повышение гомоцистеина в крови и моче*
- *Проба Шиллинга (B12)*
- *Нагрузочный тест с гистидином (фолиевая кислота)*

Мегалобластный тип крововетворения



Кровь при В-12 дефицитной анемии



Макроцитарная анемия

Стернальная пункция

Мегалобластный КМ

Клинические данные,
биохимические анализы

Дефицит В12

Дефицит фолиевой кислоты

Нет дефицита

Наследственная

Лекарственная

Немегалобластный КМ

Ретикулоциты

Повышены

Гемолитическая
анемия

Острая
кровопотеря

Нормальные
или снижены

Алкоголизм

Болезни
печени

Миелодиспл. с-м

Другие
причины

Причины мегалобластного крововетворения

- Миелодиспластические синдромы
- Острый эритролейкоз
- Применение ингибиторов синтеза ДНК (цитостатиков)
- Применение зидовудина и ацикловира

Причины немегалобластного макроцитоза

- Заболевания печени
- Злоупотребление алкоголем
- Гипотиреоз

Причина - патология липидов клеточных мембран эритроцитов

Причины панцитопений

- Миелодиспластические синдромы
- Апластические анемии
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Острые лейкозы
- Лимфомы
- Инфекции (микобактерии, легионелла, лихорадка Ку)
- Голодание
- Гипотиреоз
- Гиперспленизм

Общие признаки гемолиза

- Полихроматофилия эритроцитов
- Повышение уровня ретикулоцитов
- Эритроидная гиперплазия костного мозга

Признаки внутриклеточного гемолиза

- Увеличение несвязанного билирубина в сыворотке крови
- Увеличение селезенки и/или печени
- Увеличение стеркобилина в кале
- Увеличение уробилина в моче

Признаки внутрисосудистого гемолиза

- Снижение содержания гаптоглобина
- Снижение содержания гемопексина
- Появление свободного гемоглобина в крови
- При тяжелом гемолизе в крови - метгемальбумин
- В моче: ферритин и гемосидерин, гемоглобин (ОПН)

Признаки хронического гемолиза

- Эпизоды желтухи в анамнезе
- Типичные изменения лица и скелета (у молодых лиц)
- Образование пигментных камней в желчном пузыре
- Перегрузка железом (гемосидероз)

Классификация гемолитических анемий

- Наследственные
мембранопатии
гемоглобинопатии
энзимопатии (ферментопатии)
- Приобретенные
иммунные
неиммунные

Ключевые моменты диагностики гемолитических анемий

- Чаще всего встречаются приобретенные, из них - аутоиммунные гемолитические анемии
- Причины внутрисосудистого гемолиза: ДВС-синдром, отравление уксусной кислотой, укусы змей, механический гемолиз, гипофосфатемия, малярия, гемолитические кризы

Ключевые моменты диагностики гемолитических анемий

- Причины иммунных гемолитических анемий: СКВ, антифосфолипидный синдром, лимфопролиферативные заболевания, парапротеинемии, опухоли, лекарства, микоплазма пневмонии, вирус Эпштейна-Барр
- Аутоиммунные гемолитические анемии - положительный прямой тест Кумбса (Ig и комплемент на эритроцитах)

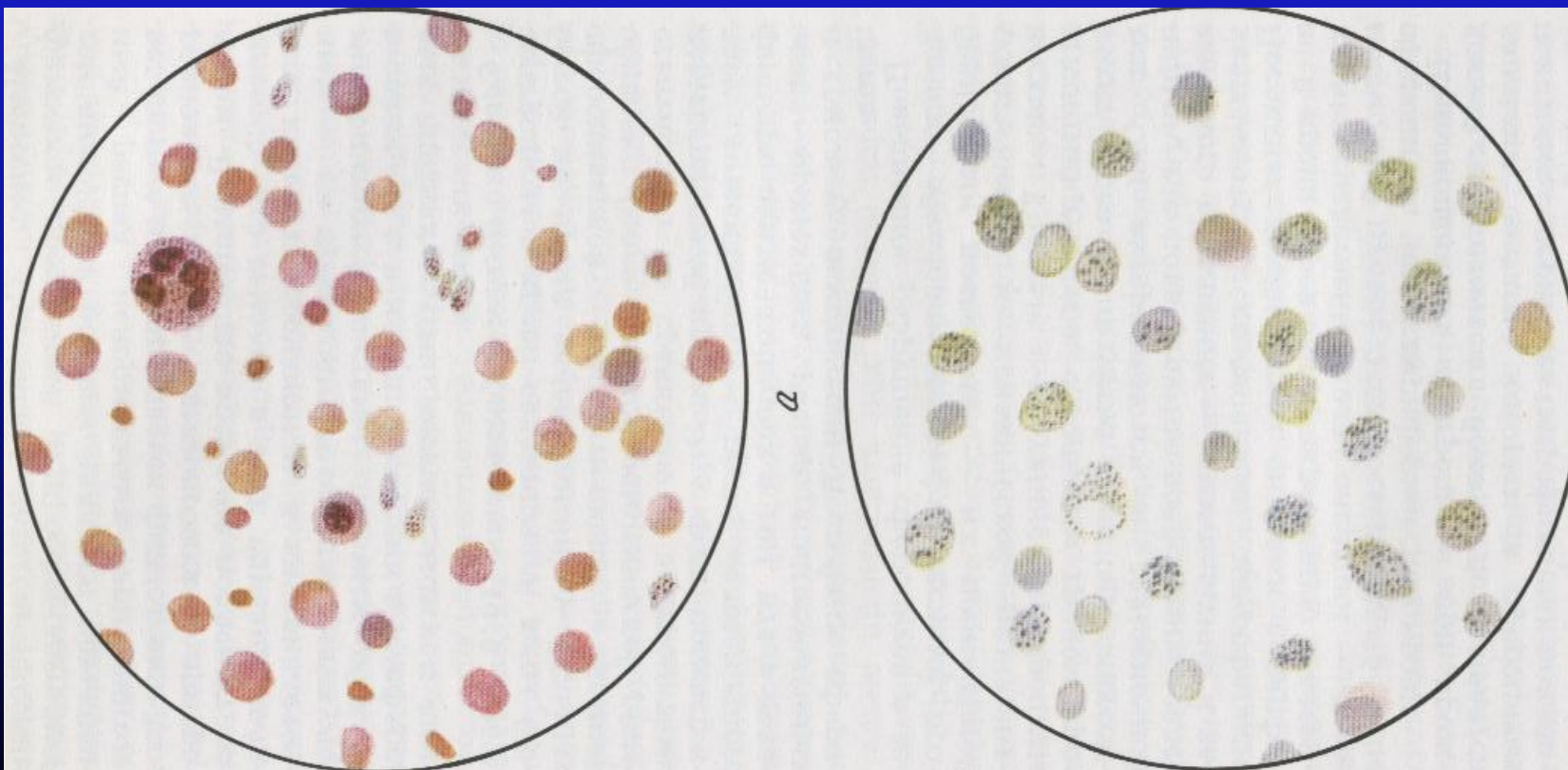
Ключевые моменты диагностики гемолитических анемий

- Микроангиопатическая гемолитическая анемия: ДВС, механический гемолиз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, HELLP-синдром, метастазы опухолей в легкие, циклоспорин - в мазке крови присутствуют каскообразные эритроциты (шистоциты)

Мембранопатии

- Наследственные гемолитические анемии
- Наследственный сфероцитоз - анемия, спленомегалия, сфероциты, снижение осмотической резистентности эритроцитов
- Другие - редко

Микросфероцитоз



Энзимопатии

- Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы - сцеплен с X-хромосомой
- Гемолиз вызывается оксидантами (ацидоз, инфекции, токсины, лекарства - сульфаниламиды, противомаларийные, левомицетин, противотуберкулезные, фенацетин, аспирин в высоких дозах и др.)
- Преципитация гемоглобина (тельца Гейнца)
- «Надкусанные» эритроциты

Гемоглобинопатии

- Диагноз ставится по электрофорезу гемоглобина: аномальные гемоглобины или снижение нормальных гемоглобинов
- Характерно поражение африканцев/жителей Средиземноморья
- Серповидно-клеточная болезнь - замена в 6-м положении β -цепи глутаминовой к-ты валином

Талассемия

- Талассемия - ! гипохромная и микроцитарная анемия, характерны мишеневидные эритроциты. Степень гемолиза зависит от вида и тяжести дефицита цепей глобина
- Малая β^0 (единичная мутация одной хромосомы из пары 11) - умеренная анемия повышение HbA₂ и HbF, снижение HbA₁
- Большая β^+ (гомозиготная мутация): клинические проявления хронического внутриклеточного гемолиза – отсутствие HbA₁

Альфа-талассемии

Нормальная хромосома 16



Скрытый носитель



Малая талассемия

α - (Азия, Средиземноморье)



α -

талассемия1 (Африка, Азия, Средиземн.)



талассемия2 (



Гемоглобинопатия H

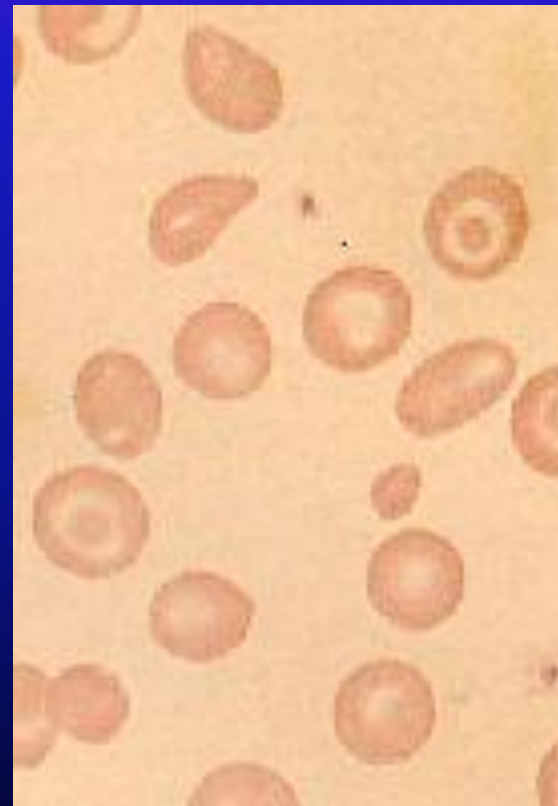
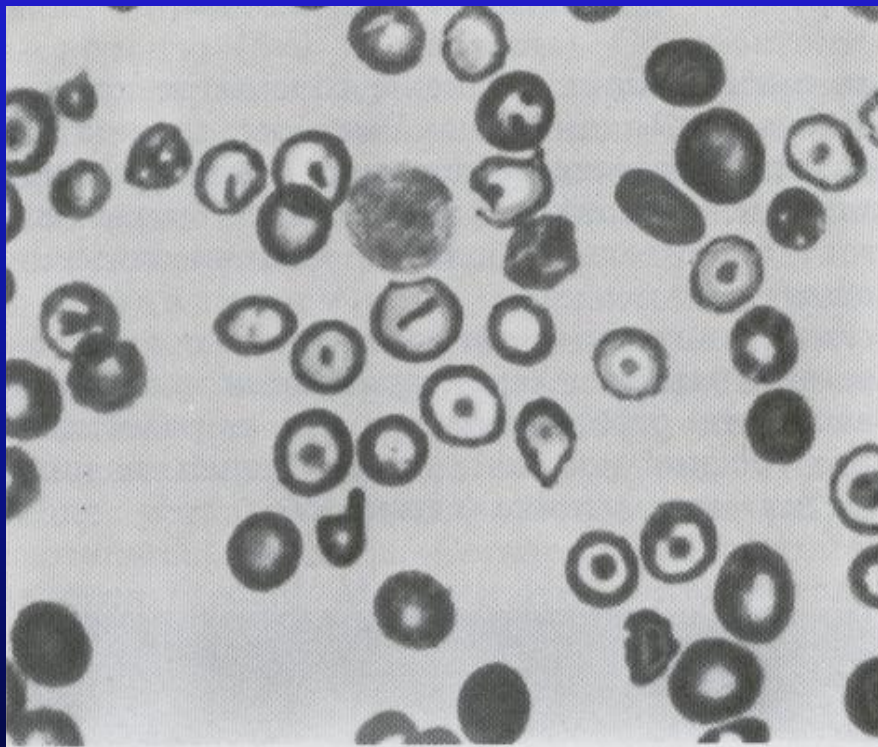


Водянка плода (Hb

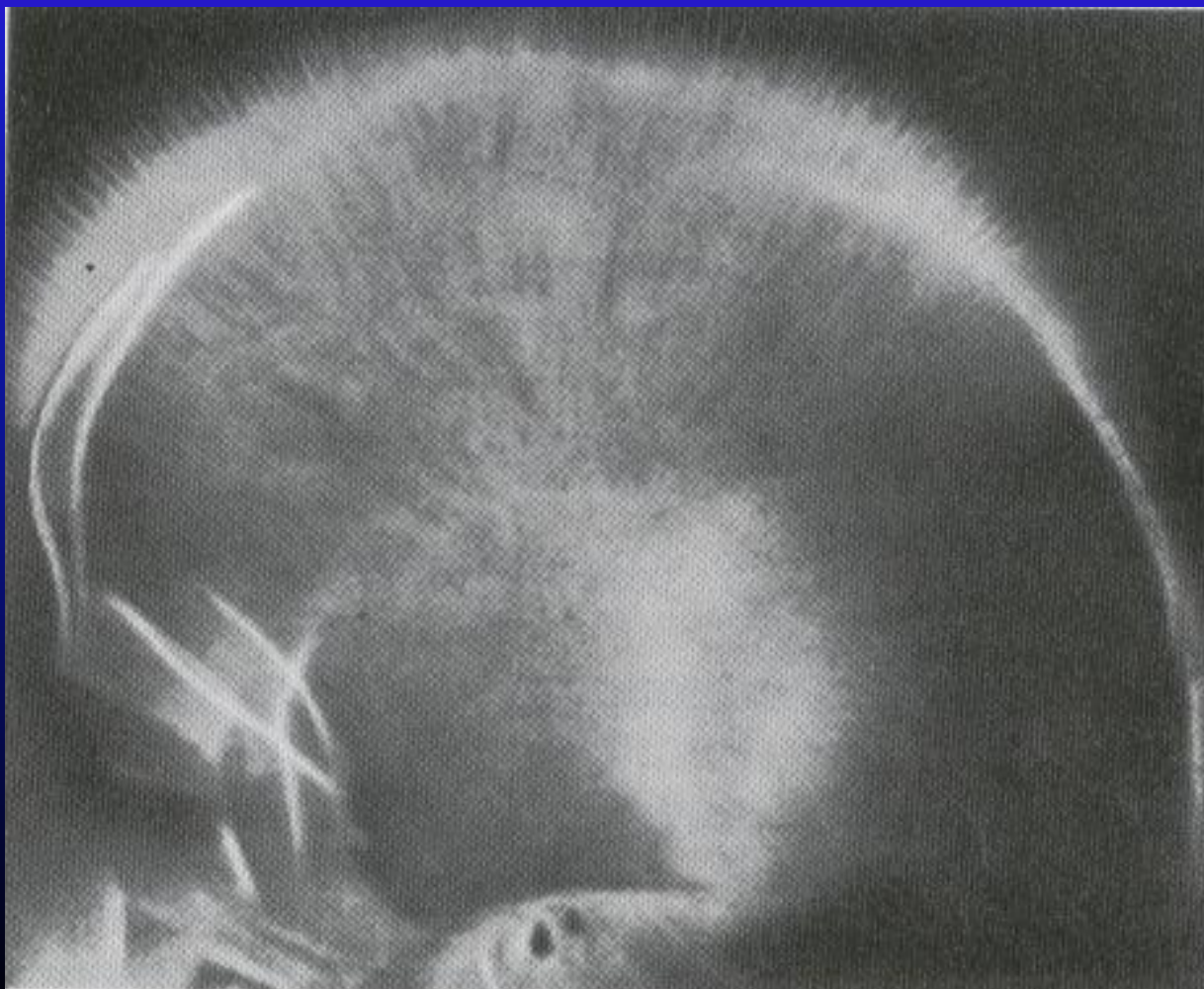




Кровь при талассемии



Кости черепа при талассемии



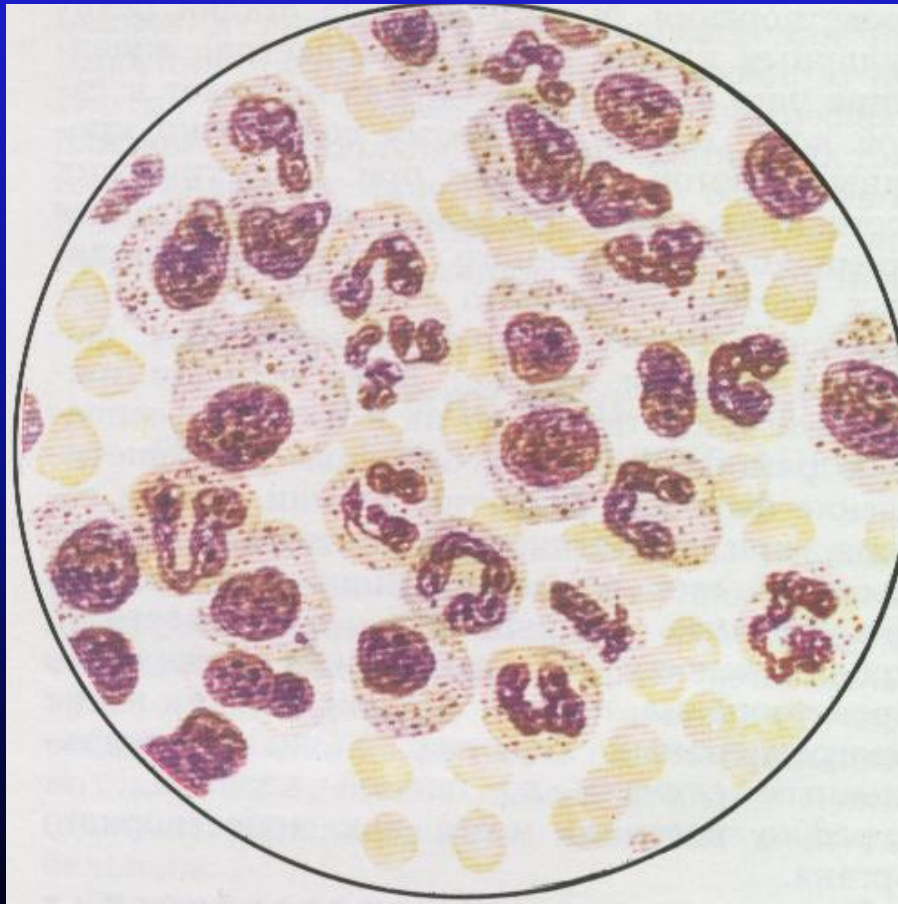
Нормоцитарные анемии

- Апластические анемии
- Инфильтрация костного мозга/миелофиброз
- МДС
- Вторичные анемии (АХБ, ХПН, заболевания печени, эндокринные заболевания, гиперспленизм)
- Гиперрегенераторные анемии - гемолиз, острая кровопотеря

Нормоцитарная нормохромная анемия



Парциальная красноклеточная аплазия



Аплазия костного мозга (трепанобиоптат)

