

Л.И.Дворецкий

ЦИТОПЕНИИ

**Диагностический поиск при снижении числа
клеточных элементов крови**

УДК 616.155(194+294+394)

ББК 54.11

Д24

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Дворецкий, Леонид Иванович.

Д24 Цитопении. Диагностический поиск при снижении числа клеточных элементов крови / Л.И. Дворецкий. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 144 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-949-0

Книга посвящена важной клинической проблеме – цитопениям периферической крови. Изложены основные виды цитопений (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) в изолированном варианте или в сочетании при различных патологических состояниях. Даны современные представления о механизмах развития и клиническом значении цитопений. Приводятся алгоритмы диагностического поиска, конечной целью которого является выявление причины цитопении, т.е. диагностика основного заболевания у больного с цитопенией.

УДК 616.155(194+294+394)

ББК 54.11

ISBN 978-5-00030-949-0

© Дворецкий Л.И., 2021

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	5
Введение	6
1. Анемии	9
1.1. Железодефицитные анемии	13
1.2. Сидероахрестические анемии	17
1.3. Железоперераспределительные анемии (анемии хронических заболеваний, анемии воспаления)	18
1.4. В ₁₂ (фолиево)-дефицитные анемии	21
1.5. Гемолитические анемии	26
1.6. Анемии при костномозговой недостаточности	32
1.7. Анемии при уменьшении массы циркулирующих эритроцитов	37
1.8. Анемии с сочетанными патогенетическими механизмами ..	38
2. Лейкопении	40
2.1. История изучения лейкоцитов и их роль в организме	40
2.2. Определение, физиологические нормы количества лейкоцитов, основные патогенетические варианты лейкопений	43
2.3. Лейкопении, связанные с костномозговой недостаточностью	44
2.4. Разрушение лейкоцитов в периферической крови, органах и тканях	48
2.5. Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле (перераспределительные лейкопении)	58
2.6. Доброкачественные лейкопении (leukopenia innocence) ...	59
2.7. Доброкачественная этническая нейтропения	60
2.8. Хроническая идиопатическая нейтропения	62
2.9. Диагностический поиск при лейкопении	66
3. Тромбоцитопении	76
3.1. История изучения тромбоцитов и их роль в гемостазе	76

3.2. Патогенетические механизмы тромбоцитопений	80
3.3. Нарушение продукции тромбоцитов в костном мозге	80
3.4. Повышенное разрушение тромбоцитов	82
3.5. Тромбоцитопении потребления	103
3.6. Тромбоцитопении разведения (дильуционные)	111
3.7. Тромбоцитопении со смешанным механизмом развития ...	112
3.8. Диагностический поиск при тромбоцитопении	118
Литература	128

ВВЕДЕНИЕ

Система крови является наиболее динамичной средой организма, реагирующей на самые разнообразные физиологические и патологические процессы. Это относится прежде всего к ее форменным элементам, количественный состав и функциональное состояние которых определяют состояние гомеостаза организма человека. Реакция со стороны форменных элементов может носить двунаправленный характер в зависимости от характера патологического (физиологического) процесса – в сторону либо повышения, либо снижения их количества в единице объема крови. В случаях повышения количества форменных элементов крови употребляется общепринятый термин с корнем «цитоз», уточняемый в зависимости от конкретного клеточного субстрата цитоза (эритроцитозы, лейкоцитозы, тромбоцитоз и др.). Лабораторным антиподом цитозов являются цитопении – снижение количества соответствующих элементов крови. Цитозы и цитопении представляют собой важные лабораторные синдромы, ориентирующие врача в направлении диагностического поиска у больных различными заболеваниями.

Данная книга посвящена цитопениям, в частности патогенетическим механизмам и основным причинам их развития, трактовке характера цитопений, диагностическому поиску при наличии у больного различных вариантов данного лабораторного синдрома. В «Большом медицинском словаре» цитопения (*греч.* *kytos* – клетка + *penia* – бедность) определяется как уменьшенное по сравнению с нормой содержание клеток определенного вида в объекте исследования, а в «Медицинской энциклопедии» – как пониженное содержание форменных элементов в крови. Цитопения может наблюдаться в виде изолированного снижения показателей одного из трех ростков кроветворения (моноцитопения), двух различных ростков кроветворения (бицитопения) или всех трех ростков (панцитопения).

Проблема цитопении и ее диагностическое значение стали актуальными в клинической медицине после изобретения микроскопа и разработки способов окраски препаратов крови и методов подсчета форменных элементов. История исследования клеток крови охватывает период более 400 лет. Так, еще в 1538 г. итальянский врач Джироламо Фракасторо впервые предложил скомбинировать две линзы для получения большего увеличения. В 1590 г. голландский мастер очков Ханс Янсен и его сын Захарий Янсен изобрели первый микроскоп. Галилео Галилей в 1609 г. представил в Академию наук Италии разработанный им составной микроскоп с выпуклой и вогнутой линзами. После этих открытий стало возможным изучение морфологии клеток крови. В 1658 г. голландский биолог Ян Сваммердам описал эритроциты. Другой голландский натуралист, Антони ван Левенгук, используя

более совершенный микроскоп, в 1674 г. подробнее охарактеризовал эти клетки и определил их размеры («в 25 тысяч раз меньше самой тонкой песчинки»). Английский анатом Уильям Гевсон в 1771 г. описал лейкоциты («белые кровяные тельца»), однако длительное время никто не интересовался его открытием.

Способ подсчета клеток крови стал доступным в клинической практике во второй половине XIX в. благодаря работам Пауля Эрлиха в Германии и Дмитрия Романовского в России. Эти ученые независимо друг от друга нашли методы окраски лейкоцитов, с помощью которых стало возможным различить их цитоплазму и ядро, а также разделить их по форме. Однако, по общему признанию, приоритет в создании метода окраски принадлежит русскому врачу Д.Л.Романовскому (Bezrukov A.V., 2017). Международная рабочая группа экспертов по красителям и методам окраски (ICSH), состоящая из наиболее видных ученых, дает следующее определение сущности данного метода: «Эффект окрашивания Романовского заключается в том, что синий катионный краситель азор В и красно-оранжевый анионный краситель эозин Y при взаимодействии с биологическими субстратами дают больше цветов, чем только синий и красно-оранжевый. Красно-фиолетовый (purple) – самый важный цвет, который характеризует эффект Романовского» (ICSH, 1984). Метод окраски по Романовскому и сейчас имеет большое значение для морфологической идентификации не только кровяных, но и других типов клеток.

Впервые лабораторный метод подсчета клеток крови предложил в 1882 г. немецкий врач и физик Карл Вьерордт, разработавший способ подсчета, а также прибор для измерения скорости кровотока и выполнивший впервые спектрографическое исследование растворов гемоглобина, желчи и мочи. В последующие десятилетия были разработаны различные гемоцитометры для проведения анализа крови. В настоящее время общий анализ крови (ОАК), обозначаемый в англоязычной литературе как Complete Blood Count (СВС), является наиболее востребованным и часто назначаемым лабораторным тестом. Он выполняется автоматическими гематологическими анализаторами, которые дают возможность получить ряд ценных дополнительных показателей. Наиболее значимым отличием ОАК от исследования СВС является включение в первый измерения скорости оседания эритроцитов (СОЭ; *англ.* ESR), которое в европейских и других странах является самостоятельным лабораторным тестом для оценки наличия и выраженности воспалительного процесса.

Таким образом, ОАК стал для врача богатым источником информации, рождающей разнообразные диагностические гипотезы и определяющей направление диагностического поиска. ОАК входит в стандарты медицинской помощи как «вид медицинской услуги, имеющей законченное диагностическое или лечебное значение» и фигурирующей как «общий (клинический) анализ крови развернутый» под кодом медицинской услуги В.03.16. ОАК назначается практически каждому больному, обратившемуся к врачу амбулаторно-поликлинического звена или госпитализированному в ста-

ционер. В одних случаях ОАК назначается целенаправленно с учетом клинической ситуации при подозрении на различные заболевания (наличие воспалительного процесса, клинические признаки анемии, геморрагический синдром и др.), а в других (первичное обращение к врачу, госпитализация по различным показаниям) – в качестве обязательного лабораторного стандарта медицинской помощи. Дальнейшая тактика врача определяется различными сценариями в зависимости от результатов ОАК: продолжение диагностического поиска в случаях отсутствия изменений, соответствующая лечебно-диагностическая тактика в соответствии с интерпретацией врачом выявленных изменений, в том числе цитопений. Более сложный диагностический сценарий возникает при наличии различных вариантов цитопений, представляющих для врача трудности в их расшифровке и определении дальнейшей тактики ведения больных.

Следует иметь в виду, что ОАК занимает особое место среди других дополнительных методов исследования (рентгенография грудной клетки, электрокардиография, ультразвуковое исследование и др.). У каждого из вышеуказанных методов есть свой «владелец» – врач-специалист, дающий заключение о характере изменений, выявленных при указанных исследованиях. В диагностическом процессе лечащий врач, имеющий собственную диагностическую концепцию и анализирующий в меру своей компетентности результаты исследований, получает «консультативную» помощь и опирается в конечном счете на заключения специалистов. В то же время клиническое значение изменений в ОАК, в частности цитопении, каждый врач-клиницист вынужден трактовать самостоятельно. Чаще всего предполагаются заболевания системы крови, что служит поводом для консультации гематолога. Между тем в большинстве случаев цитопении являются одним из проявлений «негематологических» заболеваний (активный воспалительный процесс, различные инфекции, иммунные и токсические состояния, хронические кровопотери и др.), которые не всегда ассоциируются с выявленной цитопенией. Направление пациентов на консультацию к гематологу затягивает диагностический поиск и лечение, а в некоторых случаях является причиной тревоги, поводом для самостоятельного проведения исследований, поиска и обращения к другим специалистам.

Эффективность диагностического поиска на этапе неспециализированной медицинской помощи определяется компетенцией врача в понимании механизмов развития и знании причин цитопений, трактовке природы данного гематологического синдрома, определяющей направление диагностического поиска, адекватностью использования различных методов обследования больных. Именно этому посвящена данная книга.

1. АНЕМИИ

Прошло более 300 лет с тех пор, как голландский исследователь Антони ван Левенгук (рис. 1.1), рассматривая в сконструированном им микроскопе движение крови в кровеносных капиллярах, увидел в ней множество мельчайших телец. Одними из увиденных голландцем телец оказались красные кровяные тельца, названные в последующем эритроцитами. Следует отметить, что эритроциты видел и итальянец Марчелло Мальпиги (1628–1694), который, однако, принял их за жировые капли. Таким образом, эритроциты оказались первыми увиденными клетками среди других клеточных элементов крови.

Анемией называют клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением количества эритроцитов и содержания гемоглобина в единице объема крови, формирующийся различными механизмами вследствие разнообразных патологических (физиологических) состояний. Нижней границей нормальных показателей гемоглобина принято считать 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин (ВОЗ, 2016). Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление различных заболеваний. Поэтому правильнее говорить об анемическом синдроме, который сам по себе имеет неспецифические проявления. Среди таких проявлений основным является слабость (астения), снижающая трудоспособность, вызывающая трудности в повседневном функционировании и чувство психологического дискомфорта, что существенно нарушает качество жизни пациента. По данным ВОЗ, влияние слабости на качество жизни более выражено, чем болевого синдрома. Большое разнообразие причин, лежащих в основе развития анемий, делает проблему их дифференциальной диагностики междисциплинарной и требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков расшифровки их причины.

Основной целью врача при обнаружении анемии у больного является выявление причины анемического синдрома и разработка тактики ведения пациентов. Широкий спектр заболева-



Рис. 1.1. Антони ван Левенгук (1632–1723). Портрет работы Я.Верколье. Рейксмузеум. Амстердам.

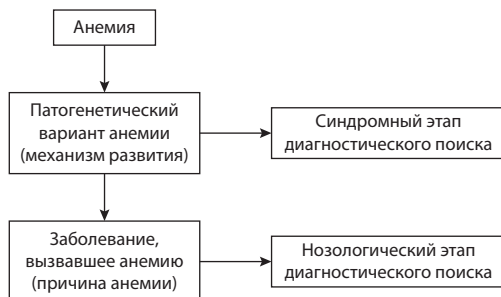


Рис. 1.2. Диагностический поиск при анемии.

ний, вызывающих анемию, наряду с различными механизмами ее развития позволяет считать целесообразным осуществление диагностического поиска в определенной последовательности с решением конкретных диагностических задач на каждом этапе. Диагностический поиск при анемии можно условно представить в виде двух этапов (рис. 1.2).

1-й этап диагностического поиска (синдромный этап). На начальном этапе диагностического поиска основной целью является определение так называемого патогенетического варианта анемии, т.е. основного механизма, обуславливающего снижение уровня гемоглобина в каждом конкретном случае. На данном этапе фактически речь идет о синдромной диагностике, так как каждый из патогенетических вариантов фактически представляет собой отдельный анемический синдром (синдром железодефицитной анемии [ЖДА], синдром гемолитической анемии и т.д.).

2-й этап диагностического поиска (нозологический этап). На следующем этапе диагностического поиска после определения патогенетического варианта анемии задачей врача является диагностика заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данного анемического синдрома, т.е. выявление причины анемии у конкретного больного. Данный этап диагностического поиска может быть условно обозначен как нозологическая диагностика. Последняя приобретает наиболее важное значение, поскольку позволяет (в большинстве случаев) не только проводить патогенетическую терапию анемии (препараты железа, витамин В₁₂ и др.), но и воздействовать на основное заболевание (устранение хронической кровопотери при ЖДА, купирование воспалительного процесса, на фоне которого возникла анемия, лечение лимфопролиферативного заболевания, сопровождающегося гемолитической анемией и т.д.).

Поэтапный диагностический поиск при анемии является оправданным и наиболее рациональным с учетом «привязанности» некоторых патогенетических вариантов анемии к конкретным заболеваниям. Определение патогенетического варианта на начальном этапе диагностического поиска позволяет сузить круг заболеваний, вызывающих анемию, и определить дальнейшее направление поиска на нозологическом этапе.



Рис. 1.6. Гепсидин-опосредованное нарушение гомеостаза железа вследствие воспаления при анемиях хронических заболеваний (Aapro M. et al., 2013).

опухолевых заболеваниях. Поступающее в организм и высвобождающееся из разрушающихся эритроцитов железо переходит главным образом в депо, где и накапливается в макрофагах в форме железосодержащего белка ферритина. Включение железа в эритроидные клетки костного мозга при этом снижается. Поскольку истинного (абсолютного) дефицита железа при АВ не наблюдается, более оправданно говорить об АВ не как о железодефицитных, а как о железоперераспределительных анемиях. Однако механизм развития АВ многофакторный и не ограничивается только перераспределением железа в организме. Важная роль принадлежит синтезируемому в печени белку гепсидину (рис. 1.6), регулирующему абсорбцию железа в кишечнике по принципу обратной связи, а также блокирующему ферропортин (трансмембранный белок, обеспечивающий выход железа из клеток). При активных воспалительных процессах происходит повышение синтеза гепсидина под влиянием различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухолей [ФНО] и др.). Кроме того, происходит угнетение продукции эритропоэтина с нарушением эритропоэза, что в сочетании с высоким уровнем гепсидина приводит к значительному перераспределению эндогенного железа (Meunard D. et al., 2014).

Синдромный этап диагностического поиска при АВ

Анемии при воспалении обычно являются гипо-/нормохромными, микро-/нормоцитарными, с низкой пролиферативной активностью и сопровождаются повышением в крови маркеров воспаления: СОЭ, С-реактивного

Таблица 1.1. Основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий

Признаки	ЖДА	АВ	САА	Талассемии
Сывороточное железо	↓	N или ↓	↑	↑
ОЖСС	↑	↓	↓	N или ↓
Насыщение трансферрина	↓	N или ↓	N или ↑	N или ↑
Ретикулоциты	N	N	N	↑
Ферритин в сыворотке	↓	↑	↑	N
Сидеробласты в костном мозге	Нет	Есть (кольцевые)	Есть	Есть
Клиническая ситуация	Хронические кровопотери	Воспалительный процесс, опухоли	Интоксикация (алкоголь, лекарства, свинец и др.)	Признаки гемолиза, семейные случаи

↓ – снижение; ↑ – повышение; N – норма.

белка, гепсидина, циркулирующих иммунных комплексов, ИЛ-2 и ИЛ-6, ФНО. Основным дифференциально-диагностическим маркером для АВ является показатель содержания ферритина в сыворотке (более 100 мкг/л) в совокупности с другими показателями активности воспаления. Критерии железоперераспределительных анемий:

- нормохромный или умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренно сниженное содержание сывороточного железа;
- нормальная или сниженная ОЖСС;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клинико-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного, опухолевого).

Выделение АВ в отдельный патогенетический вариант и осведомленность о нем врачей имеет большое значение ввиду сходства данного варианта с ЖДА и некоторыми другими гипохромными анемиями (табл. 1.1), хотя сущность и терапевтические подходы при этих анемиях различны.

Нозологический этап диагностического поиска при АВ

Наиболее частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, при которых возникают АВ, являются активный туберкулез различной локализации, инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания (абсцессы брюшной полости, легких, почек, эмпиема и др.), инфекции мочевыводящих путей, холангит. Среди неинфекционных заболеваний АВ могут раз-

Таблица 1.2. Основные причины АВ (Weiss G., Goodnough L., 2005)

Основная патология	Заболевания	Частота, %
Инфекции	Вирусные, в том числе ВИЧ-инфекция Бактериальные Грибковые Паразитарные	18–95
Опухоли	Гемобласты Сóлидные опухоли	30–77
Аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка (СКВ) Другие системные васкулиты Саркоидоз Воспалительные заболевания кишечника	8–71
Синдром отторжения трансплантата	Трансплантация почек, печени, сердца	8–70
Хроническая болезнь почек и воспалительные заболевания почек		23–50

виваться при ревматоидном артрите с высокой активностью, хронических гепатитах, воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), опухолях различной локализации в отсутствие хронических и острых кровопотерь (табл. 1.2). Обычно АВ сочетается с признаками активного воспалительного процесса (такими как лихорадка, наличие соответствующей органной патологии, лабораторные изменения и др.). В ряде случаев анемия может быть одним из основных обращающих на себя внимание признаков заболевания, протекающего со скрытой или неотчетливой клинической симптоматикой, например при нагноительных заболеваниях у пациентов старческого возраста. Выявляемая при этом анемия при соблюдении вышеуказанных критериев становится ключом к направлению диагностического поиска основного заболевания.

1.4. В₁₂(фолиево)-дефицитные анемии

В 1855 г. известный английский врач Аддисон, а 13 лет спустя немец Бирмер описали анемию в сочетании с желудочной ахилией и неврологическими расстройствами (фуникулярным миелозом). Позднее было обращено внимание на постоянство поражения слизистой оболочки желудка и ахилии у этих пациентов. Диагностика заболевания означала приговор для больных из-за отсутствия эффективного лечения, в связи с чем оно получило зловещее название «*anaemia perniciosa progressive*» (лат. *perniciosus* – губительный). В 1926 г. американские врачи Дж. Уиппл, Дж. Майнот и У. Мерфи, будущие лауреаты Нобелевской премии (рис. 1.7), сообщили об успешном лечении больных пернициозной анемией введением в пищевой рацион сырой печени и предположили, что в основе заболевания лежит неспособность желудка секретировать вещество, необходимое для всасывания в кишечнике

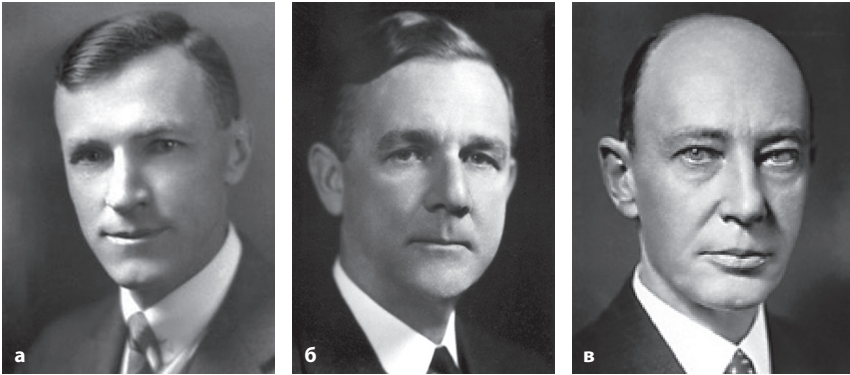


Рис. 1.7. Нобелевские лауреаты в области физиологии медицины 1934 г. У.Мерфи (1892–1987), Дж.Уиппл (1878–1976), Дж.Майнот (1885–1950).

витамина V_{12} . Вскоре в том же 1926 г. Кастил доказал отсутствие в желудочном соке у больных пернициозной анемией такого вещества, названного им внутренним фактором. Впоследствии было установлено, что внутренний фактор является гастромукопротеином, секретируемым париетальными клетками желудка, при соединении с внешним фактором (витамином V_{12}) обеспечивает всасывание последнего в кишечнике.

Синдромный этап диагностического поиска при макроцитарной анемии

В основе данного патогенетического варианта лежит дефицит витамина V_{12} , реже – фолиевой кислоты, возникающий вследствие различных причин. В результате дефицита происходит нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках, развивается неэффективный мегалобластический эритропоэз (в норме существует только у плода) с продукцией нестойких мегалоцитов и макроцитов. На основании морфологии эритроцитов эти анемии обозначаются как макроцитарные, однако данный признак является морфологическим и не соответствует патогенетическому принципу рабочей группировки анемий. Однако V_{12} - и фолиеводефицитные анемии составляют 95% среди всех макроцитарных анемий, поэтому при макроцитарном характере анемии необходимо в первую очередь исключить именно данный патогенетический вариант. V_{12} -дефицитная анемия является частым патогенетическим вариантом у больных пожилого и старческого возраста, особенно в сочетании с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. Основными признаками V_{12} (фолиево)-дефицитной анемии являются:

- высокий цветовой показатель;
- макроцитоз, мегалоцитоз;
- эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кэбота);

- гиперсегментация нейтрофилов;
- лейкопения (нейтропения);
- тромбоцитопения;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- мегалобластическое кроветворение в костном мозге;
- неврологические нарушения и психические расстройства.

Высокий цветовой показатель и преобладание в мазке крови макроцитов заставляет в первую очередь заподозрить наличие дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Еще одним гематологическим признаком дефицита витамина В₁₂ являются нарушения со стороны гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков в виде лейкопении и тромбоцитопении, которые носят умеренно выраженный характер. С целью раннего выявления В₁₂-дефицитной анемии следует обращать внимание на гиперсегментацию нейтрофилов, которая является наиболее чувствительным гематологическим признаком дефицита витамина В₁₂, выявляющимся еще до развития анемии.

На этапе синдромной диагностики основным методом является исследование костного мозга, при котором выявляется мегалобластический эритропоэз. Данное исследование должно проводиться до начала заместительной терапии витамином В₁₂, который широко и часто необоснованно назначается при выявлении анемий неясного генеза или различной неврологической симптоматики. При этом гематологические признаки дефицита витамина В₁₂ (макроцитоз, гиперсегментация нейтрофилов, мегалобластоз костного мозга) стираются, в связи с чем верификация данного патогенетического варианта анемии затрудняется. При невозможности выполнить диагностическое исследование костного мозга (отказ больных и др.) допустимо пробное назначение витамина В₁₂ с последующим обязательным исследованием количества ретикулоцитов через 3–5 дней (не позже), приобретающим диагностическое значение. Если анемия связана с дефицитом витамина В₁₂, то под влиянием нескольких инъекций препарата происходит трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое, что отражается в периферической крови значительным увеличением количества ретикулоцитов по сравнению с исходным (ретикулоцитарный криз). Среди макроцитарных анемий, не связанных с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, встречаются такие редкие формы, как оротацидурия (наследственный дефект, сочетающийся с гипохромией эритроцитов, замедленным развитием, рефрактерностью к лечению витамином В₁₂), рефрактерные анемии при миелодиспластическом синдроме (МДС) (нередко с наличием сидеробластов), некоторых формах острого лейкоза (эритромиелоз).

Одним из диагностических методов распознавания дефицита витамина В₁₂, связанного с нарушением всасывания (частая причина), является определение всасывания радиоактивно меченного витамина В₁₂, вводимого внутрь вместе с внутренним фактором и без него, с последующим определением витамина в моче и кале (проба Шиллинга). Кроме того, при дефиците витамина В₁₂ выявляется повышение экскреции метилмалоновой кислоты с мочой.

Окончательная верификация B_{12} -дефицитного характера анемии может быть осуществлена с помощью исследования концентрации в крови витамина B_{12} фолиевой кислоты, однако данный метод имеет ограниченное использование и в обычной лабораторной практике используется редко. Тем не менее исследование концентрации в крови витамина B_{12} и фолиевой кислоты показано в следующих ситуациях:

- макроцитоз ($MCV > 100$ фл) с анемией или без анемии;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- панцитопения неизвестной природы;
- необъяснимая неврологическая симптоматика, в том числе у больных сахарным диабетом, леченных метформином;
- хроническая алкогольная интоксикация;
- потеря массы тела, особенно у пожилых;
- вегетарианство.

На рисунке 1.8 приводится алгоритм дифференциальной диагностики макроцитарных анемий.

Нозологический этап диагностического поиска при макроцитарной анемии

Основными причинами развития **B_{12} -дефицитной анемии**, которые следует исключать на этапе нозологической диагностики, являются следующие.

- *Нарушение всасывания витамина B_{12} :*
 - атрофический гастрит (наиболее частая причина, особенно у пожилых);
 - рак желудка;
 - операции на желудке (гастрэктомия), кишечнике (резекция тонкой кишки, наложение кишечных анастомозов с формированием «слепой петли»);
 - энтериты с нарушением всасывания, спру, целиакия;
 - панкреатиты с внешнесекреторной недостаточностью;
 - селективный дефект (аутосомно-рецессивный) всасывания в сочетании с протеинурией, проявляющийся в раннем детском возрасте (синдром Иммерслунд).
- *Повышенная потребность в витамине B_{12} :*
 - инвазия широким лентецом;
 - дивертикулез толстой кишки;
 - дисбактериоз кишечника;
 - быстрый рост (у детей);
 - гипертиреоз;
 - хронические заболевания печени (гепатит, цирроз).
- *Нарушение транспорта витамина B_{12} :*
 - дефицит транскобаламина II (аутосомно-рецессивно наследуемый дефект, проявляющийся в раннем детском возрасте).

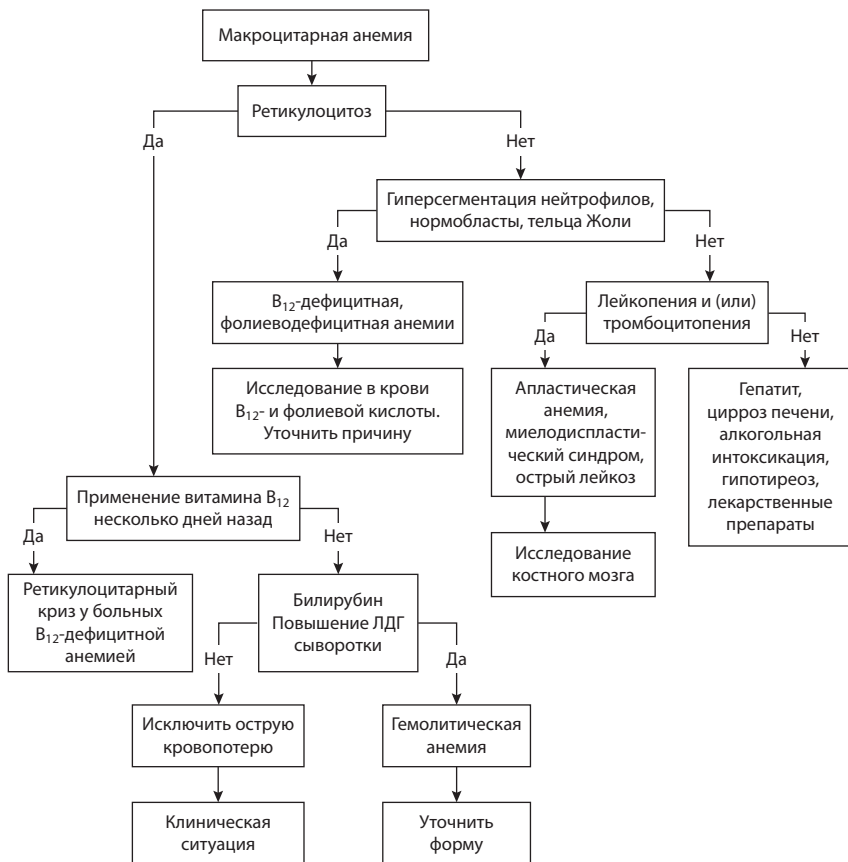


Рис. 1.8. Дифференциально-диагностический алгоритм при макроцитарной анемии.

- *Нарушение режима дозирования при приеме некоторых медикаментов (ПАСК, неомицин, метформин).*
- *Алиментарная недостаточность* (редкая причина), главным образом в детском возрасте, при длительном парентеральном питании без дополнительного введения витаминов.

Фолиево-дефицитные анемии по своим гематологическим признакам (макроцитоз, мегалобластический эритропоэз) напоминают В₁₂-дефицитные, но встречаются значительно реже и имеют несколько иной спектр вызывающих эти анемии заболеваний. Среди причин фолиеводефицитных анемий основными являются:

- алиментарная недостаточность (частая причина у пожилых);
- энтериты с нарушением всасывания;

- прием некоторых медикаментов, угнетающих синтез фолиевой кислоты (метотрексат, триамтерен, триметоприм, противосудорожные препараты, барбитураты, метформин, противовирусные средства);
- хроническая алкогольная интоксикация;
- повышенная потребность в фолиевой кислоте (злокачественные опухоли, гемолиз, эксфолиативный дерматит, беременность).

1.5. Гемолитические анемии

Первое сообщение о гемолитической анемии (ГА) относится ко II столетию до нашей эры, когда великий римский врач Гален высказал предположение, что желтуха, развивающаяся у пациента после укуса гадюки, связана с состоянием селезенки, а не печени. Более определенные сведения о ГА появились в первой половине XIX в., причем сначала были описаны наиболее редкие варианты (пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Все эти заболевания манифестируют изменениями цвета мочи (красная или черная), что и привлекло внимание врачей. Подробное сообщение о случае ГА было сделано в 1871 г. С. Vanlair и J. Masius, которые описали пациента, страдавшего желтухой и анемией с уменьшением размеров эритроцитов.

В 1888 г. W. Hantel предложил называть анемии, связанные с повышенной деструкцией эритроцитов, гемолитическими (для отличия их от «гемогенных»), в том числе пернициозной). На рисунке 1.9 приведены основные группы и различные формы ГА.



Рис. 1.9. Основные группы и формы ГА.

2. ЛЕЙКОПЕНИИ

2.1. История изучения лейкоцитов и их роль в организме

Открытие лейкоцитов связывают с именем английского анатома William Hewson. Вооруженный микроскопом, он увидел, что наряду с безъядерными эритроцитами, описанными к тому времени Антони ван Левенгуком, в крови содержатся и другие тельца. W.Hewson предположил, что эти белые кровяные тельца, впервые описанные им в 1771 г., являются дальнейшей фазой развития эритроцитов. Реальное изучение лейкоцитов стало возможным лишь через 100 лет с появлением методик окраски клеток. В 1874 г. Пауль Эрлих (рис. 2.1), будущий лауреат Нобелевской премии по медицине, смешал анилиновые красители (метиловый зеленый, кислый фуксин и оранжевый) и полученной краской, которую он назвал триацидом, окрасил фиксированный мазок крови. В результате ученому удалось обнаружить клетки с наличием зернистости в их цитоплазме (гранулоциты) и клетки, не содер-



Рис. 2.1. Пауль Эрлих (1854–1915).



Рис. 2.2. Д.Л.Романовский (1861–1921).

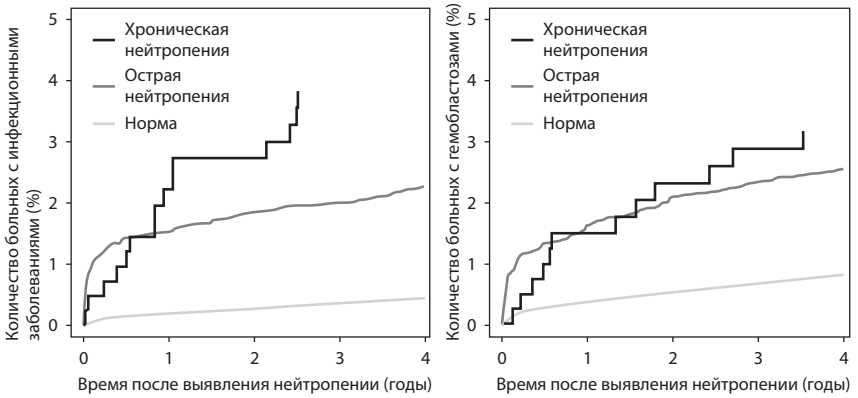


Рис. 2.9. Развитие инфекционных заболеваний и гемобластозов у лиц с идиопатической нейтропенией (Andersen C. et al., 2016).



Рис. 2.10. Основные патогенетические механизмы хронической нейтропии (Papadaki H.A. et al., 2001a).

субклиническое воспаление с активацией макрофагов продукцией провоспалительных цитокинов, хронической антигенной стимуляцией (рис. 2.10).

В развитии субклинического воспаления не исключена роль генетических факторов, о чем может свидетельствовать преобладание у лиц с ХИН гаплотипа HLA-DRB1*1302, причем относительный риск развития ХИН у носителей этого гаплотипа составляет 8,36 (Papadaki H.A. et al., 2001b).

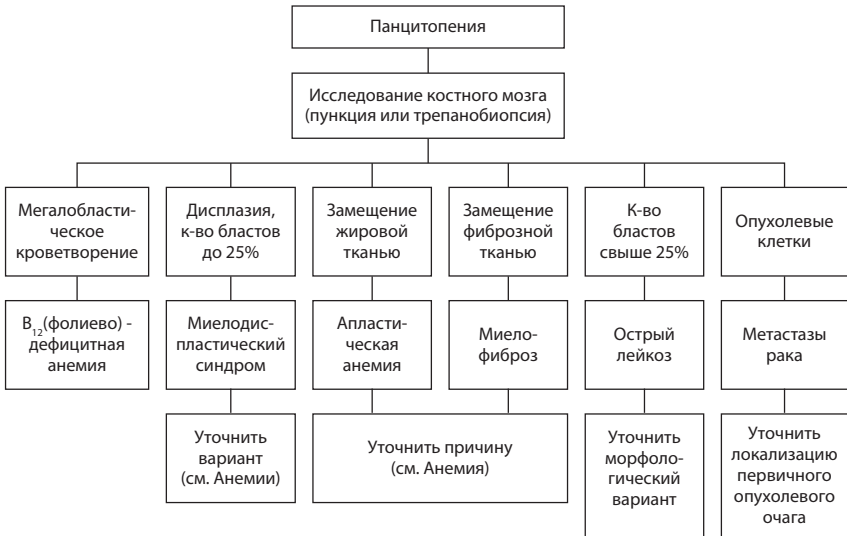


Рис. 2.12. Диагностический алгоритм у больных с панцитопенией.

и следует исключать другие патогенетические механизмы и причины лейкопений с учетом анамнестических данных, особенностей клинической ситуации. Трудности диагностики усугубляются при отсутствии признаков имеющейся или недавно перенесенной инфекции, указаний на прием лекарственных препаратов, вполне удовлетворительном состоянии больных, но в то же время их обеспокоенности за отклонения от нормы лабораторных показателей.

Клиническая ситуация

Трактовка природы лейкопении у конкретного больного должна всегда проводиться с учетом особенностей клинической ситуации (анамнестические данные, наличие и характер клинической симптоматики или ее отсутствия, тяжесть состояния и др.). Интеграция клинических данных и лабораторных показателей позволяет высказать диагностическую гипотезу (гипотезы) и обосновать дальнейшее направление диагностического поиска для подтверждения предполагаемого заболевания.

Предварительную ориентировку в направлении диагностического поиска дают следующие анамнестические сведения.

- **Наличие имеющейся определенной патологии.** У больного может быть ранее диагностированное заболевание, по поводу которого проводится соответствующее лечение. Лейкопения может быть одним из лабораторных проявлений или последствием лечения гемобластозов, цирроза печени (гиперспленизм), ревматических заболева-

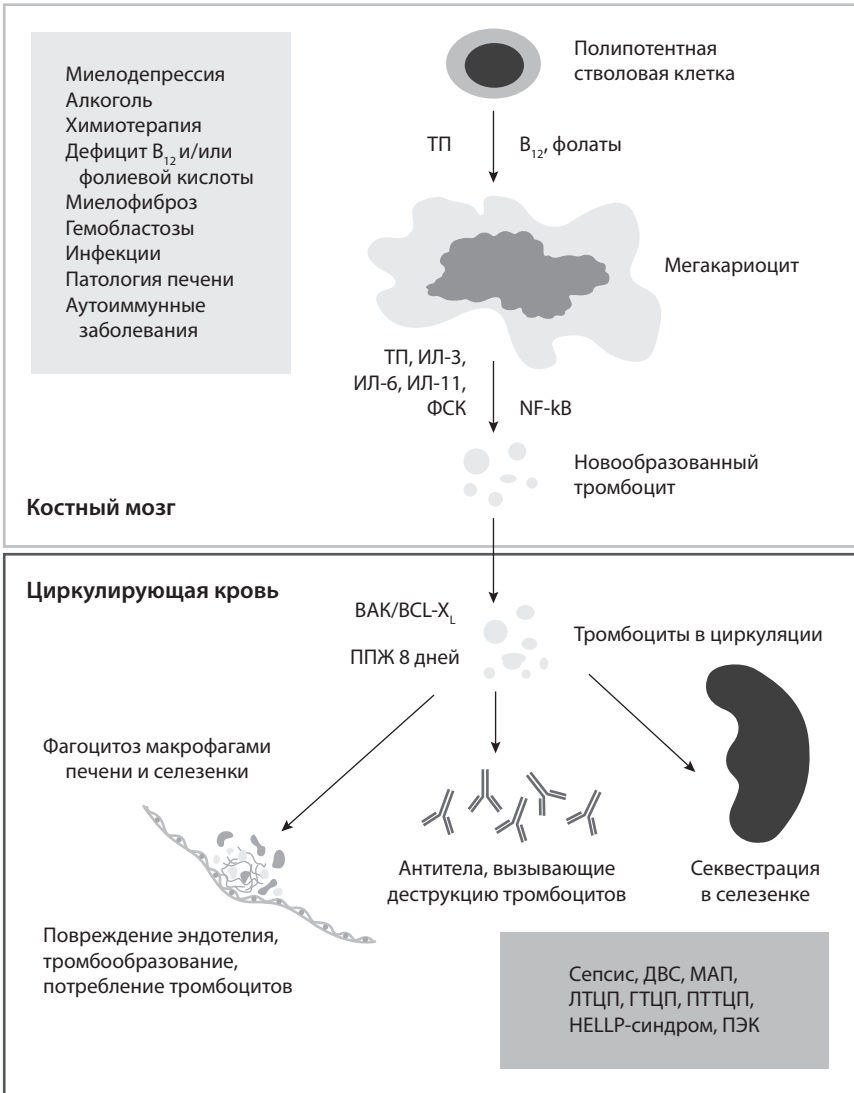


Рис. 3.3. Основные этапы тромбоцитопоэза и патофизиология тромбоцитов (Ali N., Auerbach H., 2017). ТП – тромбопоэтин; ИЛ – интерлейкин; ФСК – фактор стволовых клеток; NF-kB – ядерный транскрипционный фактор каппа В; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; МАП – микроангиопатии; ЛТЦП – лекарственные ТЦП; ГТЦП – гепариновые ТЦП; ПТТЦП – посттрансфузионные ТЦП; ПЭК – преэклампсия; ППЖ – период полужизни; ВAK/VCL- X_L – белки-регуляторы апоптоза тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Антифосфолипидный синдром / Под редакцией Е.Л.Насонова. – М.: Литтера, 2004. – 424 с.
- Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д.* Лабораторные методы исследования гемостаза. – Томск, 1980. – С. 69–116.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 1997.
- Бокарев И.Н.* Гематология для практического врача. – М.: МИА, 2018. – 180 с.
- Деницкова Д.И.* О так называемой leukopenia innocens // Терапевтический архив. – 1969. – №41 (7). – С. 11–17.
- Казакова Л.М.* Нейтропении у детей // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – №40 (1). – С. 3–5.
- Кассирский И.А., Алексеев Г.А.* Клиническая гематология. – М., 1970.
- Кассирский И.А., Деницкова Д.И.* Физиологические нормы лейкоцитов и проблема leucopenia innocens. – М.: Медицина, 1974.
- Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица. – М.: Медицина, 1986. – 489 с.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий / Под ред. В.Г.Савченко. – 2014. – 26 с.
- Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия). – М., 2018.
- Клюквина Н.Г.* Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2005. – №4. – С. 5.
- Крылов А.А., Тайц Б.М.* Принципы оценки картины крови. Сообщение 2-е. Лейкопении (нейтропении) // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2005. – №4. – С. 25–27.
- Мазуров А.В., Хаспекова С.Г., Васильев С.А.* Диагностика тромбоцитопений // Терапевтический архив. – 2018. – №7. – С. 4–13.
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых // Гематология и трансфузиология. – 2015. – №60 (1). – С. 44–56.
- Методические рекомендации. Гематологические анализаторы. Интерпретация результатов крови. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007.
- Миелодиспластический синдром. Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020.
- Папкова И.А., Гилевич И.В., Минеева Н.В.* Алгоритм патогенетической диагностики тромбоцитопении // Кубан. науч. мед. вестн. – 2014. – №3 (145). – С. 93–99.
- Романовский Д.Л.* К вопросу о строении чужеродных малярии // Врач. – 1890. – №52. – С. 1171–1173.
- Рукавицын О.А.* Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. – 2016. – №1 (11). – С. 37–46.