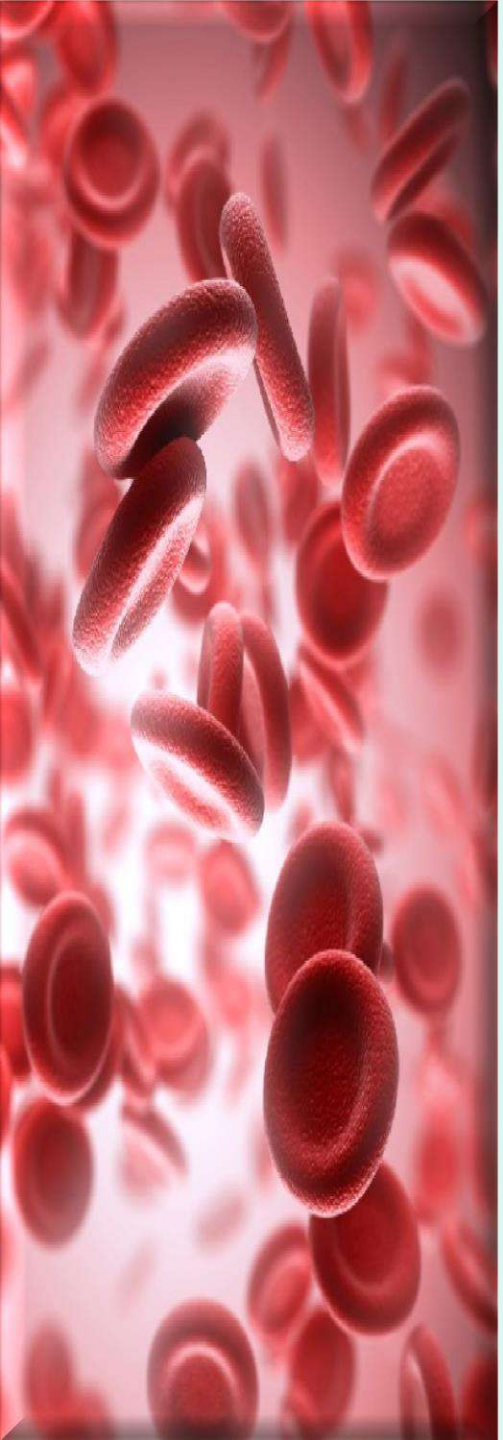


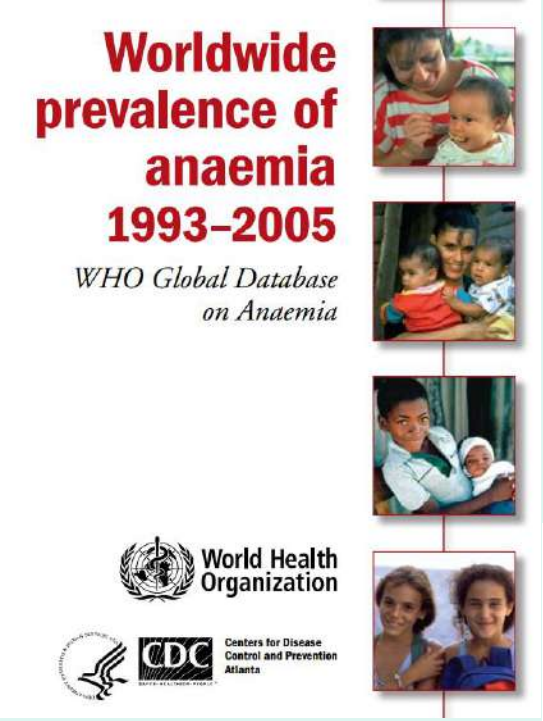
Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова

Особенности контроля и коррекции анемических состояний у детей и беременных

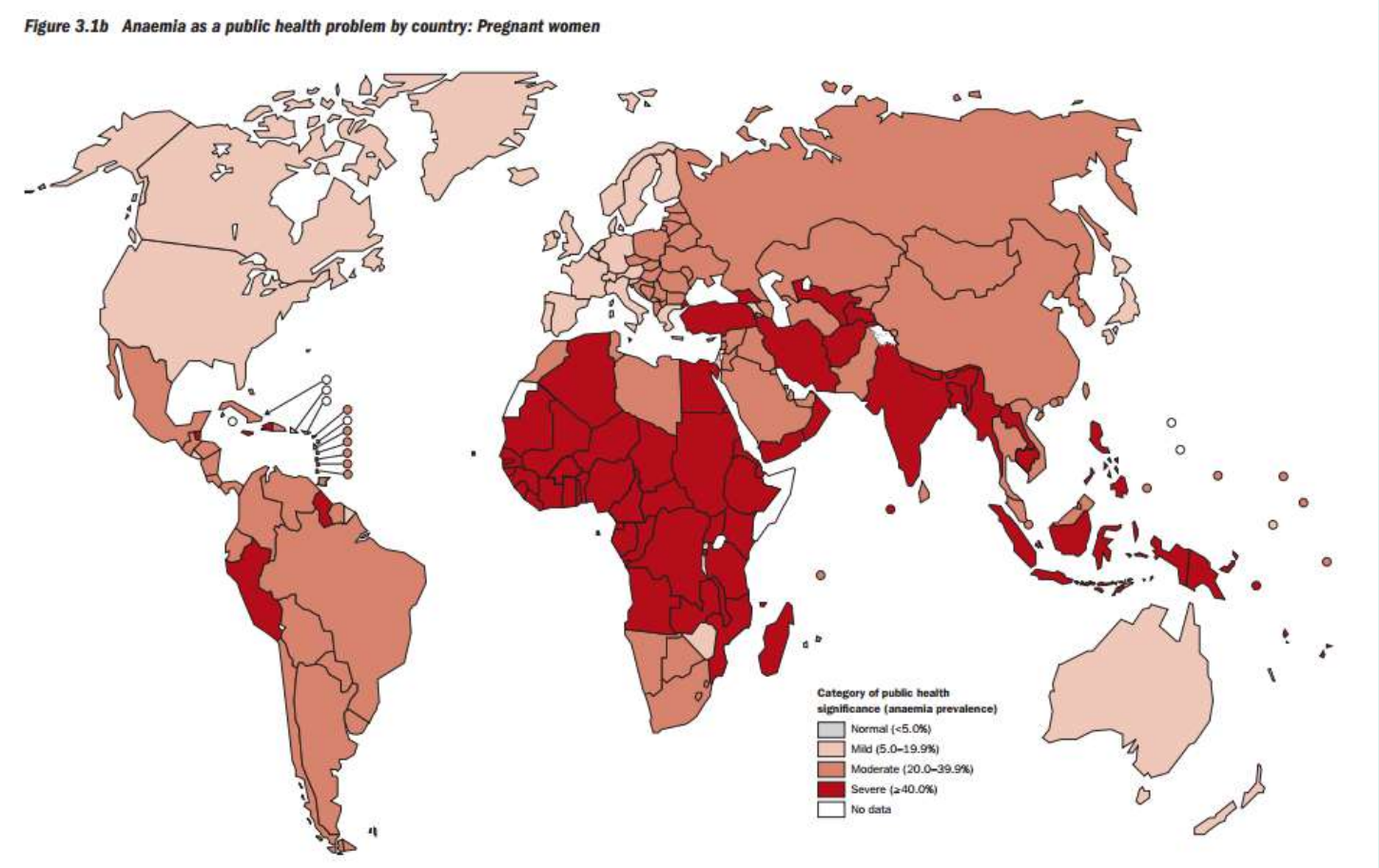
Черныш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент
кафедры лабораторной медицины и генетики

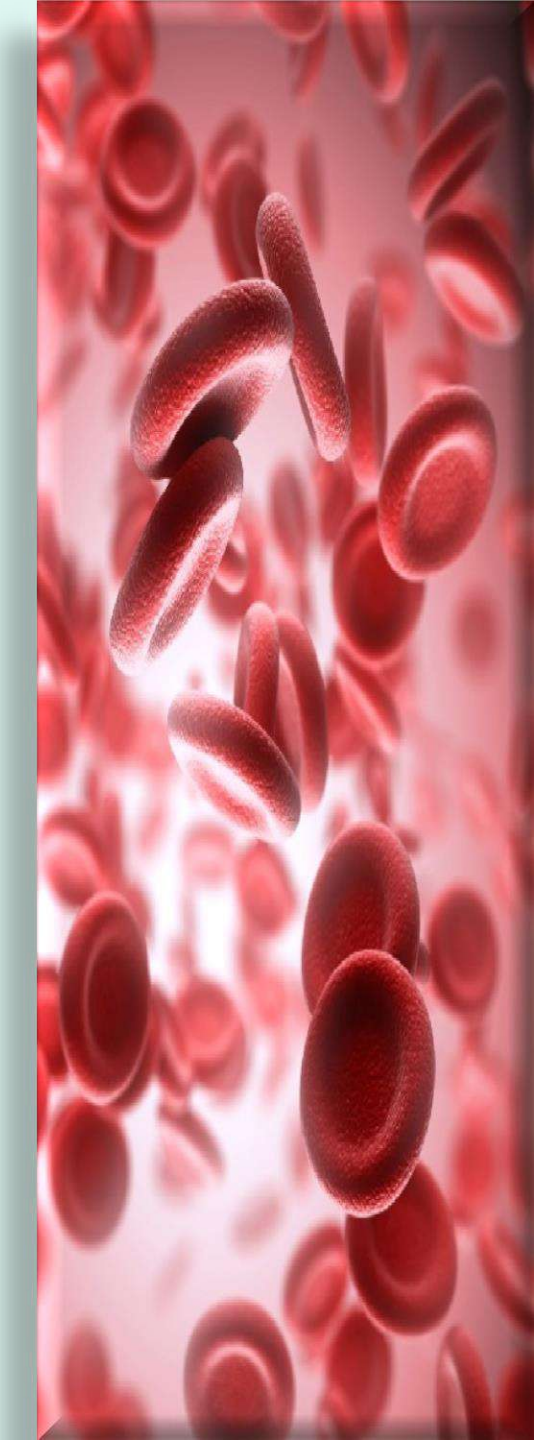
Санкт-Петербург

19.04.2018



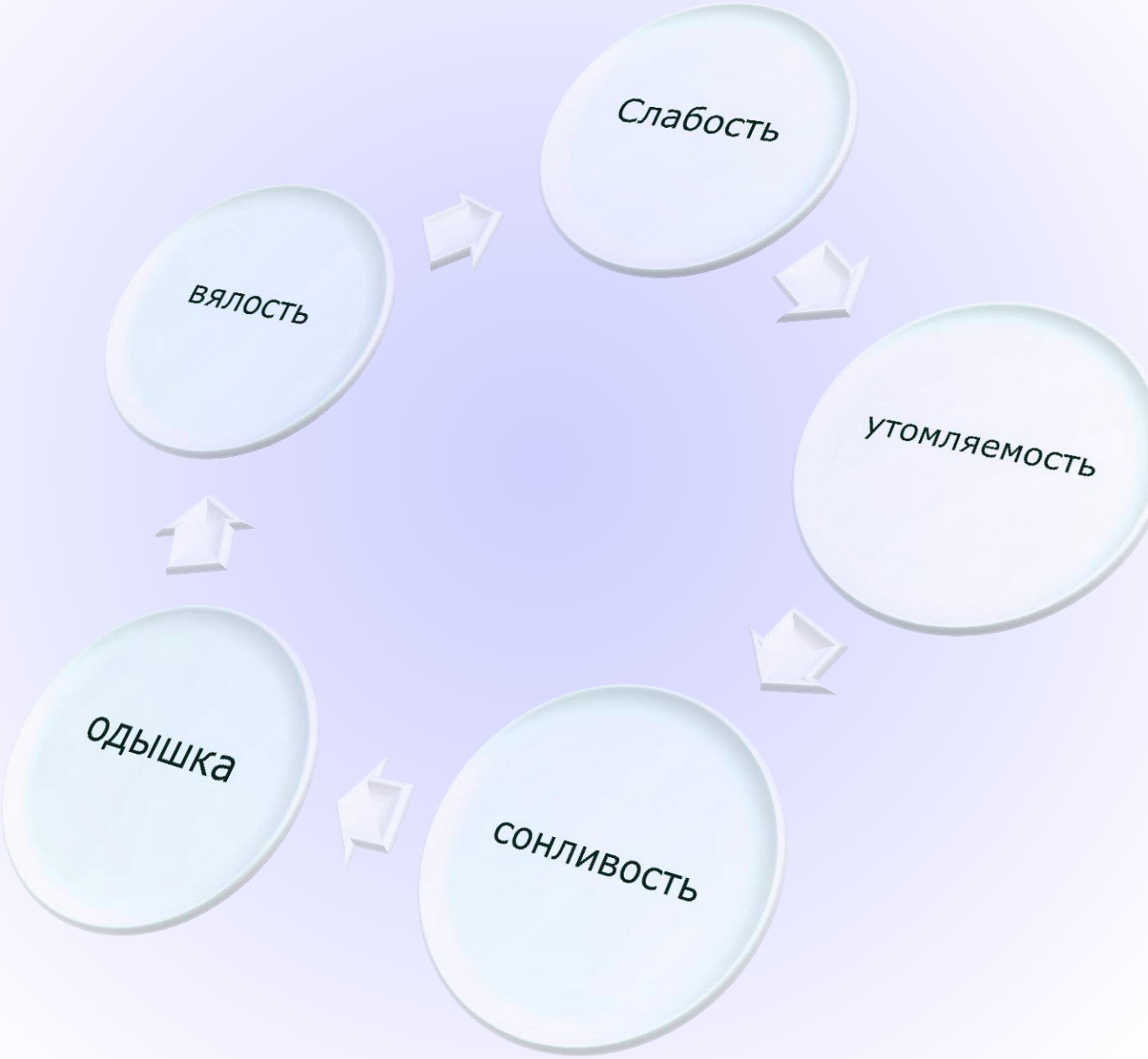
Анемия это всемирная проблема



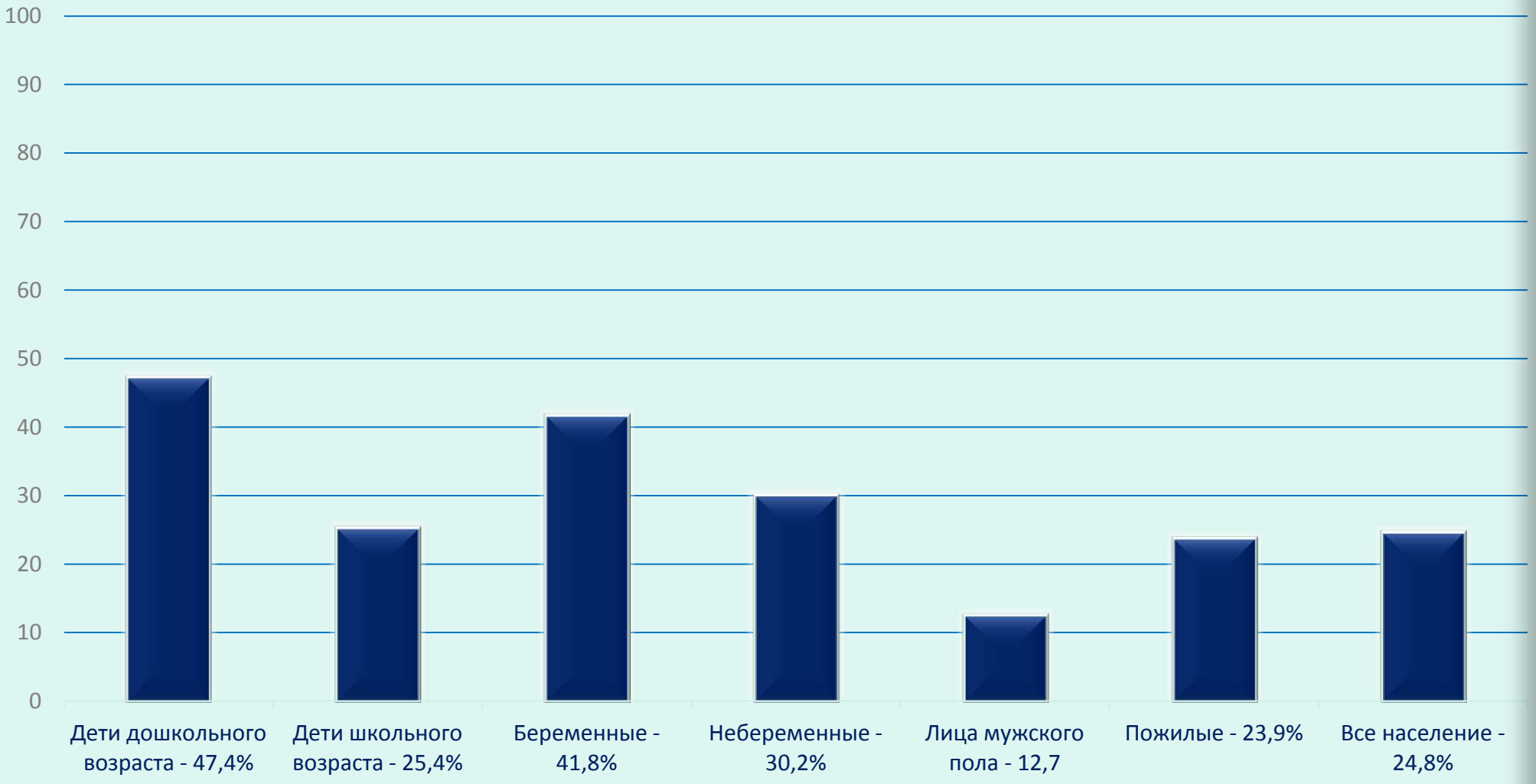


Анемия

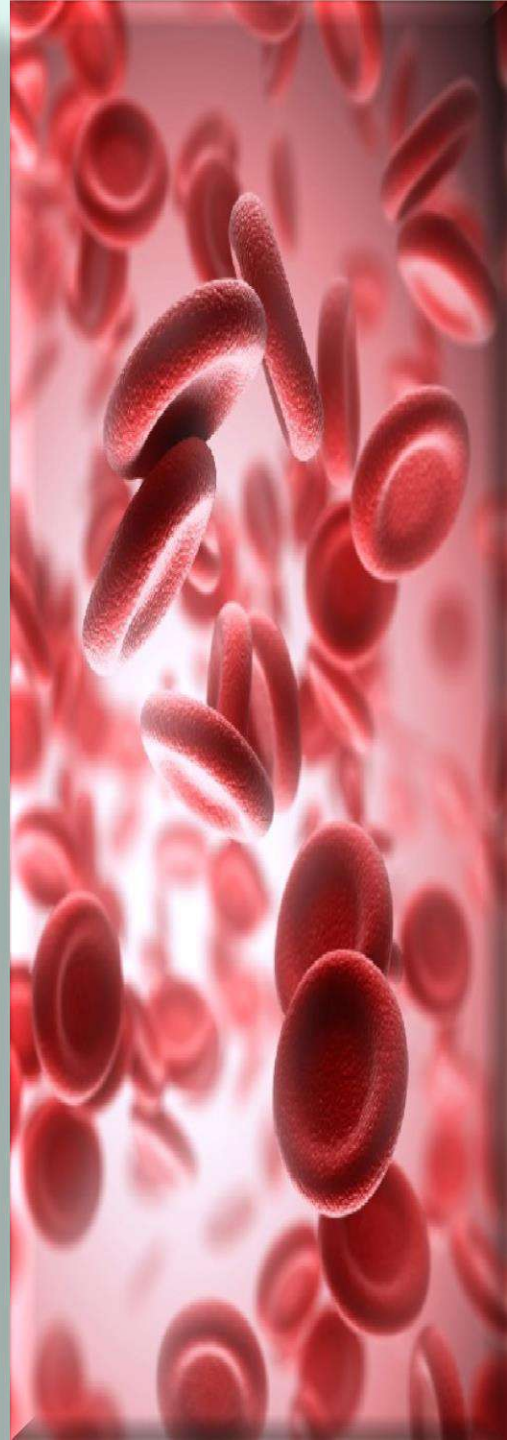
- Клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, снижением числа эритроцитов и гематокрита в единице объема крови



Распространенность



The global prevalence of anaemia in 2011. — Geneva: WHO, 2015. — 43 p.



Патогенез

Дефицит синтеза гемоглобина

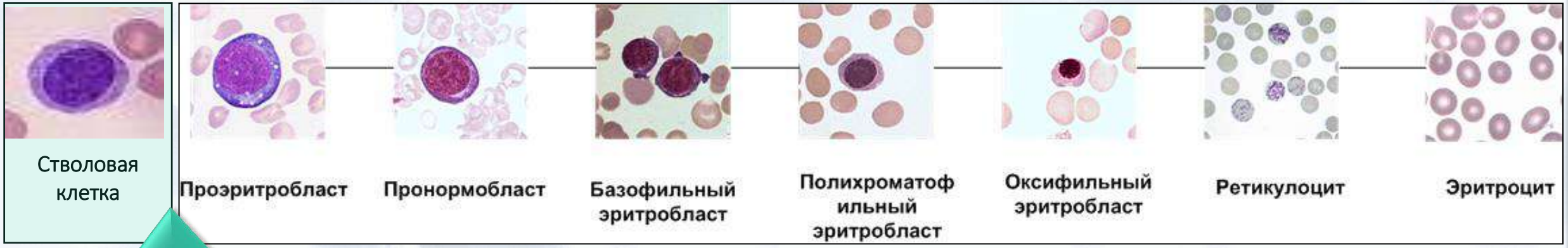
Железо

Микроциты
Гипохромия

Дефекты генов, В12, В6, ФК

Торможение пролиферации

Мегалоциты/Макроциты
Гиперхромия



Торможение пролиферации

Нормоциты/Микроциты
Нормохромия/ гипохромия

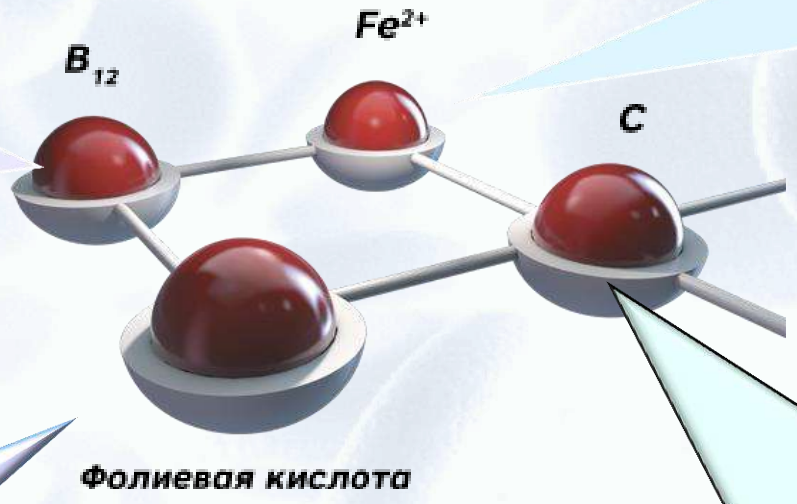
Нарушение дифференцировки

Эритропоэтин

Факторы влияния на эритропоэз

В комплексе с белками в форме метилкобаламина участвует как кофермент процесса метаболизма фолатов

Гемовое Fe^{2+} (мясо рыба)
Негемовое всасывается только Fe^{2+}

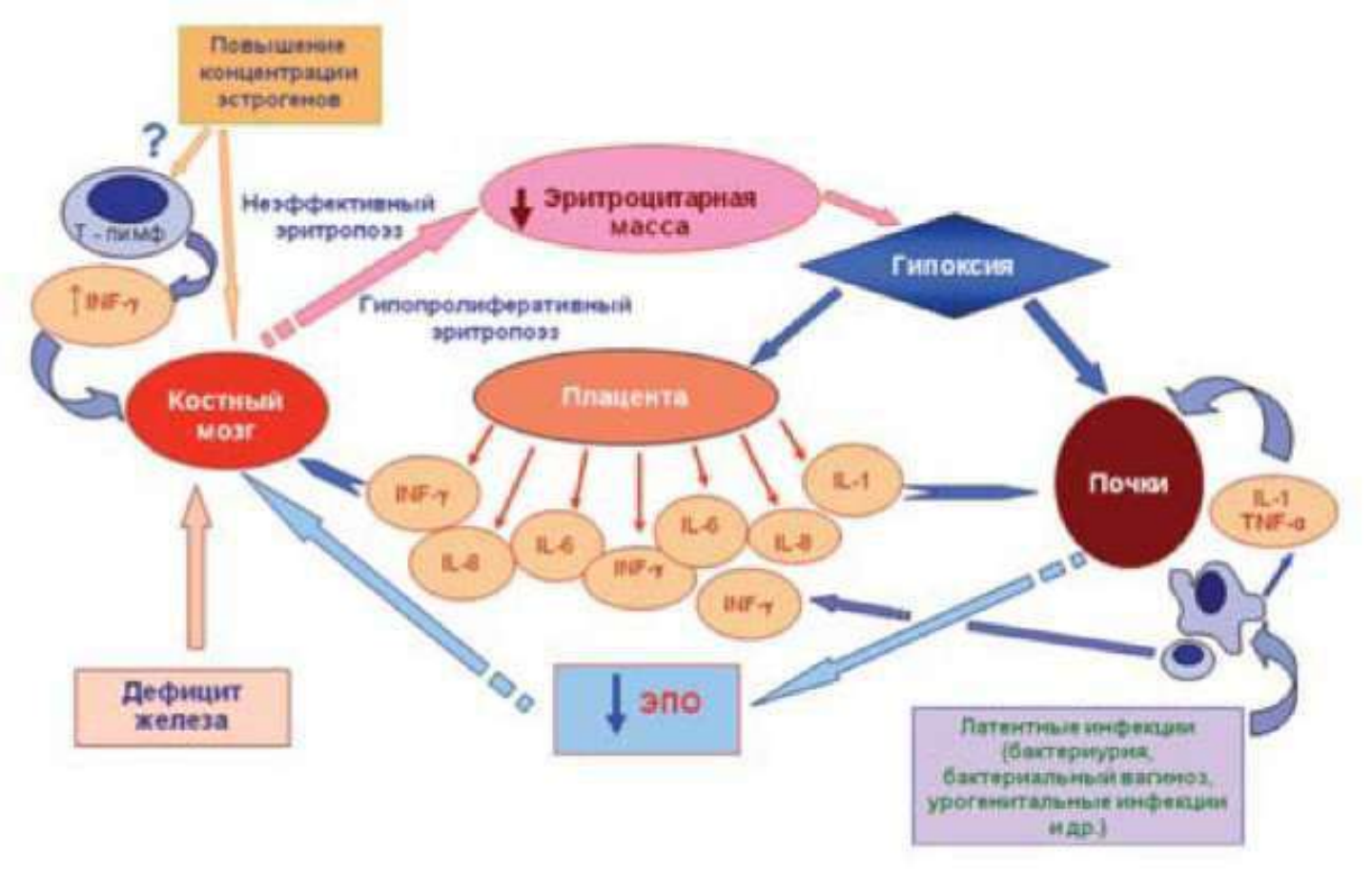


В процессе метаболизма является единственным источником ТИМИНА, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот эритробластов

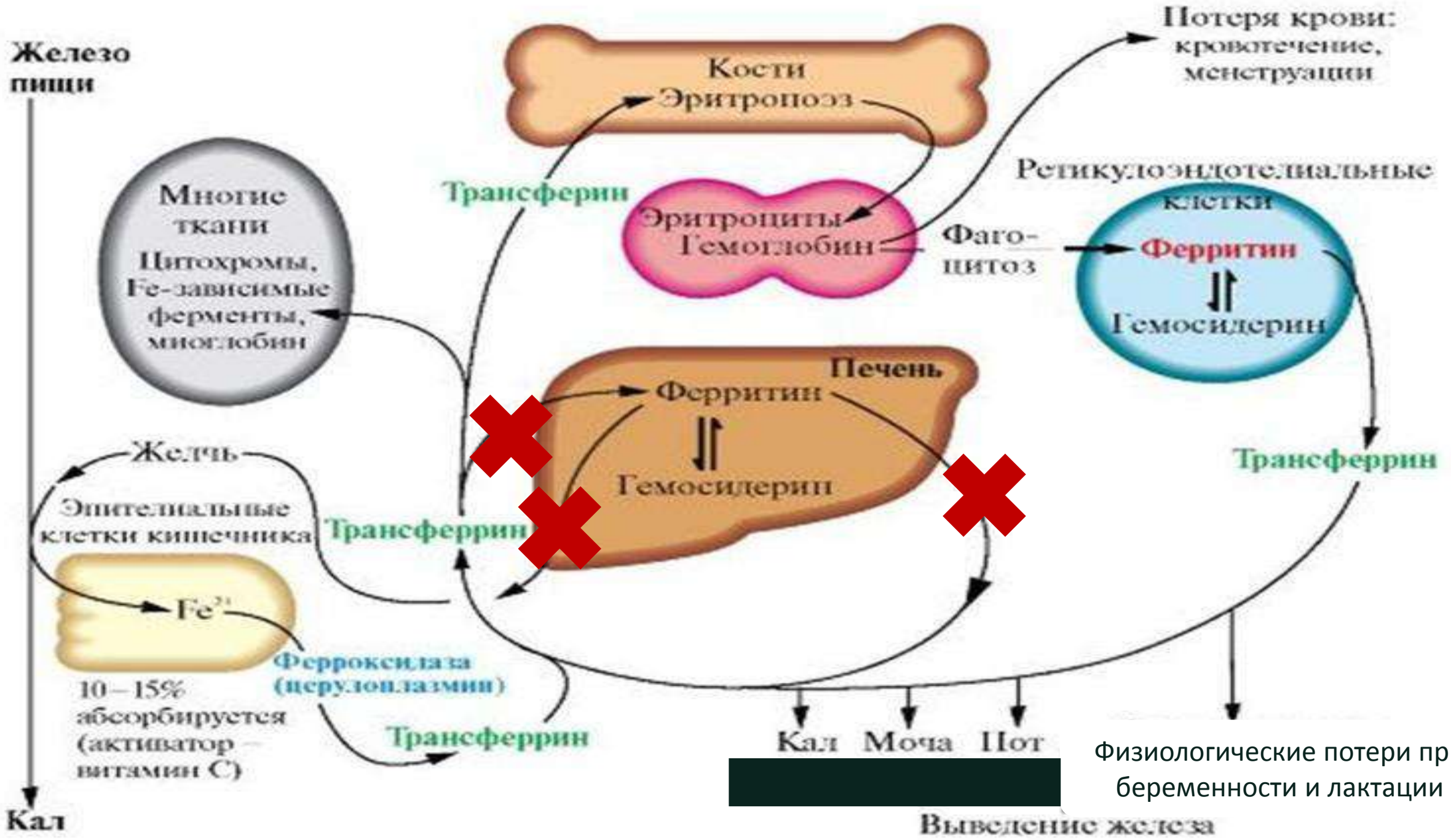
Участвует в:

- всасывании Fe^{2+} в кишечнике
- синтезе тетрагидрофолиевой кислоты
- включении Fe в гем.
- высвобождении железа из депо.

- Патогенез анемии беременных (АБ) является мультифакторным и связан не только с дефицитом железа, как его трактовали многие годы
- Последние 15 лет называют «золотым» временем биологии железа, что улучшило понимание регуляции эритропоэза и метаболизма железа



Патогенез и лечение анемий беременных/ В.Г.Демихов и соавт., 2015



Физиологические потери при беременности и лактации

Критерии ВОЗ

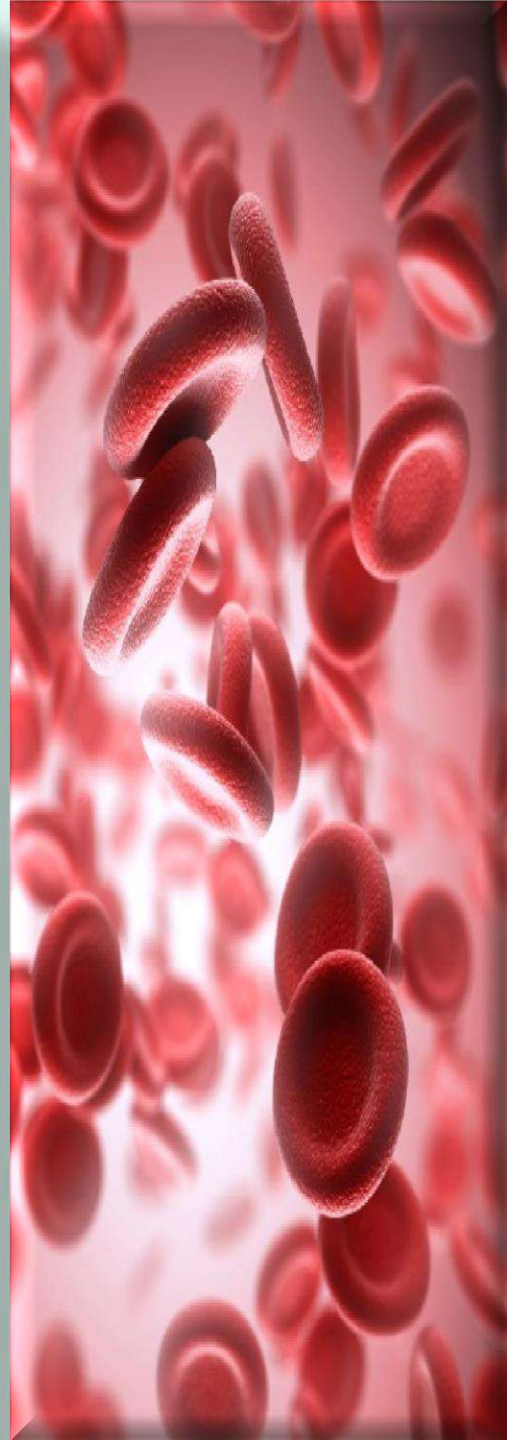
- Не беременные женщины

RBC <3,8 млн/мкл, HGB < 120 г/л, HCT < 36%

- Беременные

HGB <110 г/л в I и III триместре (HCT <33%),

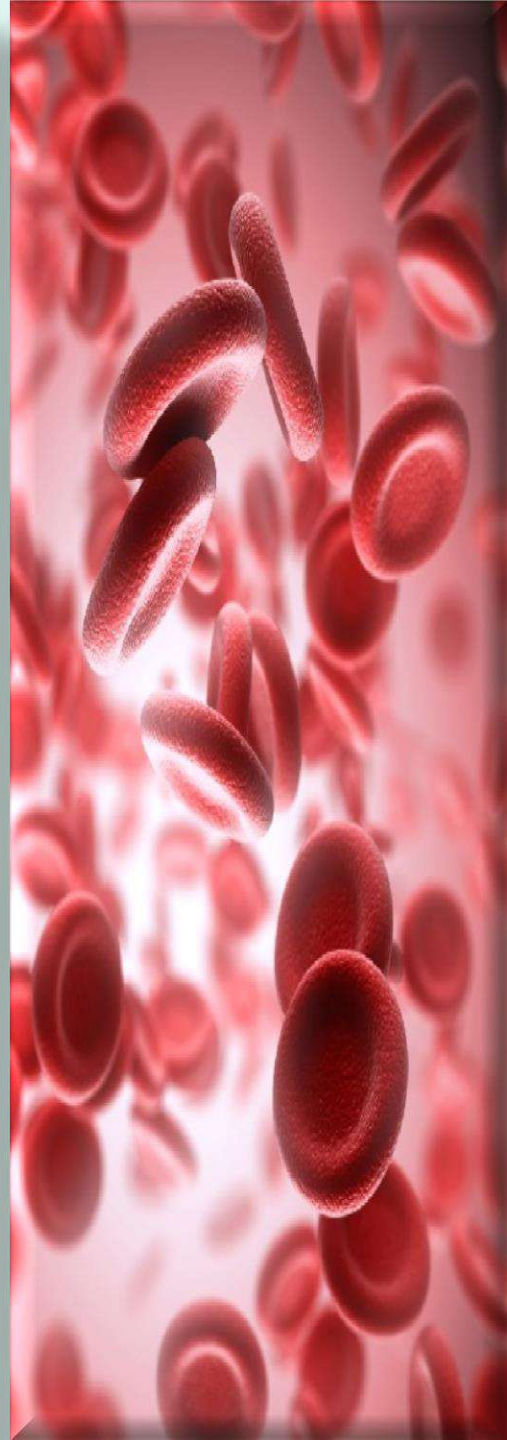
HGB <105 г/л – во II триместре (гемодилюция)



The global prevalence of anaemia in 2011. — Geneva: WHO, 2015. — 43 p.

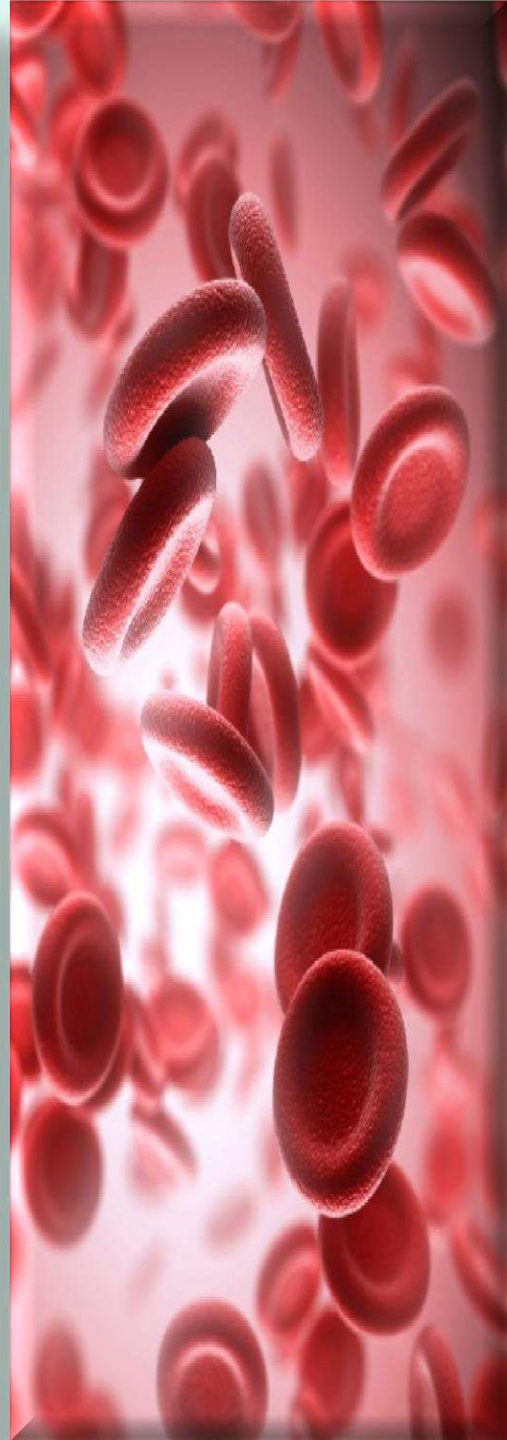
ОСЛОЖНЕНИЯ ДЖ при беременности

- Невынашивание беременности (15-42%)
- Фето-плацентарная недостаточность (18-24%)
- Гипотрофия плода (25%)
- Гипоксия плода (35%)
- Гестоз (40%)
- Отслойка плаценты с кровотечением (10%)
- Слабость родовой деятельности (10-15%)
- Гнойно-септические осложнения (10-12%)
- Гипогалактия (30-40%)



Последствия ЖДА у новорожденных детей

- Низкий вес и оценка по шкале Apgar при рождении
- Риск инфекционных заболеваний
- Ухудшение процессов ранней неонатальной адаптации
- Развитие \ прогрессирование ЖДА
- Нарушение моторного и речевого развития, снижение успеваемости
- Психологические и поведенческие изменения
- Пониженная физическая активность



Критерии ВОЗ

- Мужчины

HGB < 130 г/л,

- Женщины

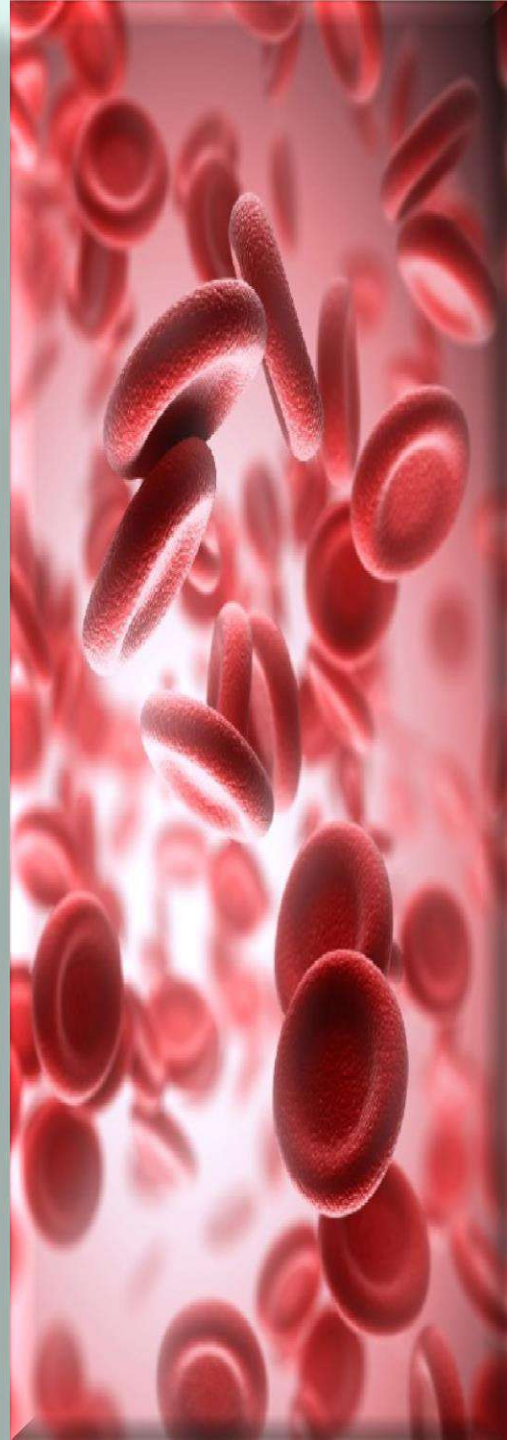
HGB < 120 г/л,

- Беременные

HGB <110 г/л в I и III триместре (HCT <33%),

HGB <105 г/л – во II триместре (гемодилюция)

- Дети (6 мес. - 6 лет) < 110 / г/л
- Дети (6 - 14 лет) <120 г/л



Классификация

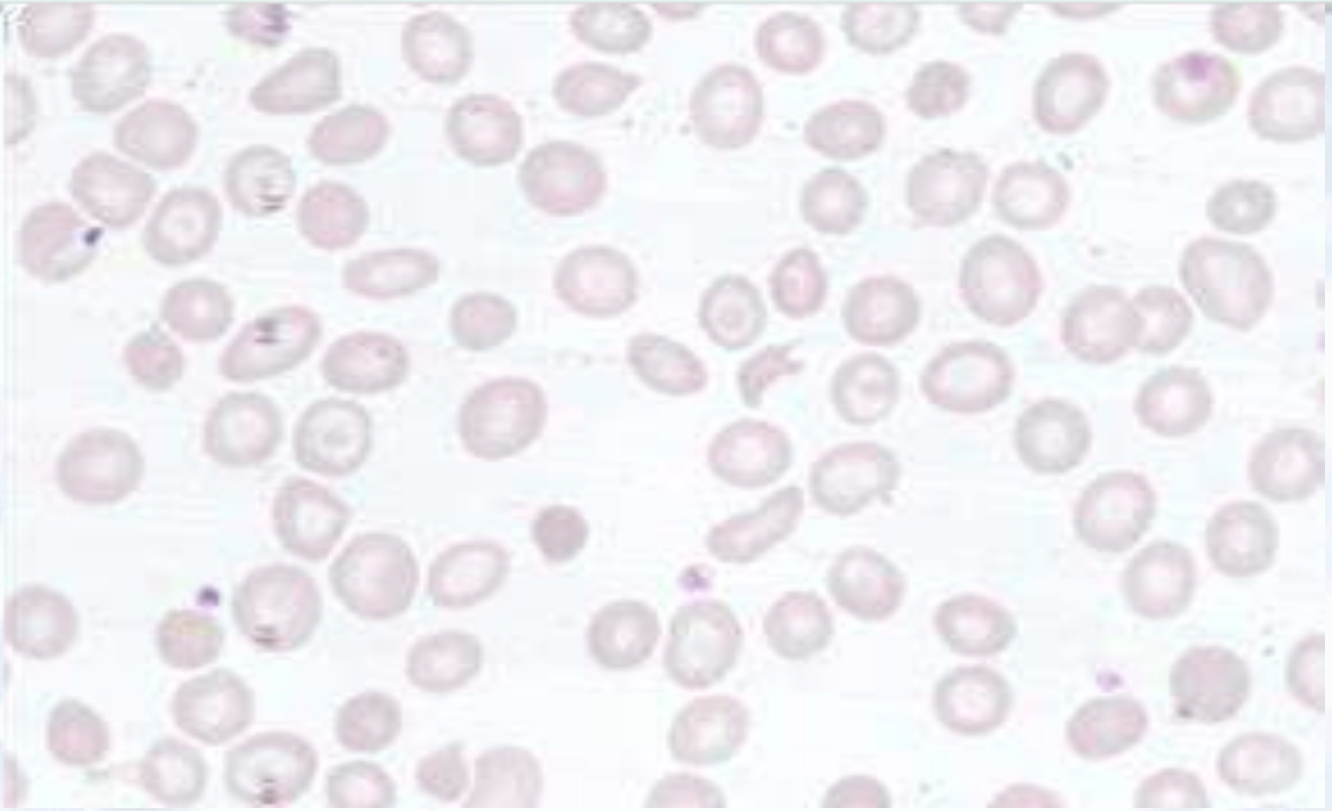
Железодефицитные состояния	Анемии хронических болезней	Мегалобластные анемии	Гемоглобинопатии
Нв ↓, Эр ↑ N ↓	Нв ↓, Эр N ↓	Нв ↓ Эр ↓	Нв ↓, Эр ↑↓N
СФ ↓менее 30	СФ↑ N	СФ N	СФ↑
Непрямой билирубин N	Непрямой билирубин N	Непрямой билирубин N	Непрямой билирубин N или ↑
RT ↑ N ↓	RT N	RT ↓	RT ↑ N

Железодефицитные состояния

ПЛЖД	ЛДЖ	ЖДА
Активизация утилизации тканевых запасов железа	Снижение тканевых запасов железа	Депо истощено
Концентрация Нв в норме	Концентрация Нв в норме	Нв ↓
Клинических проявлений нет	Сидеропенический синдром	Анемическая гипоксия
СФ↓, рТФР ↑	СФ↓↓, СЖ м.б. в норме	Изменение всех параметров (СФ↓,ОЖСС↑ , ТФ↑, ППЦ↑)

анемия? ЖДА?

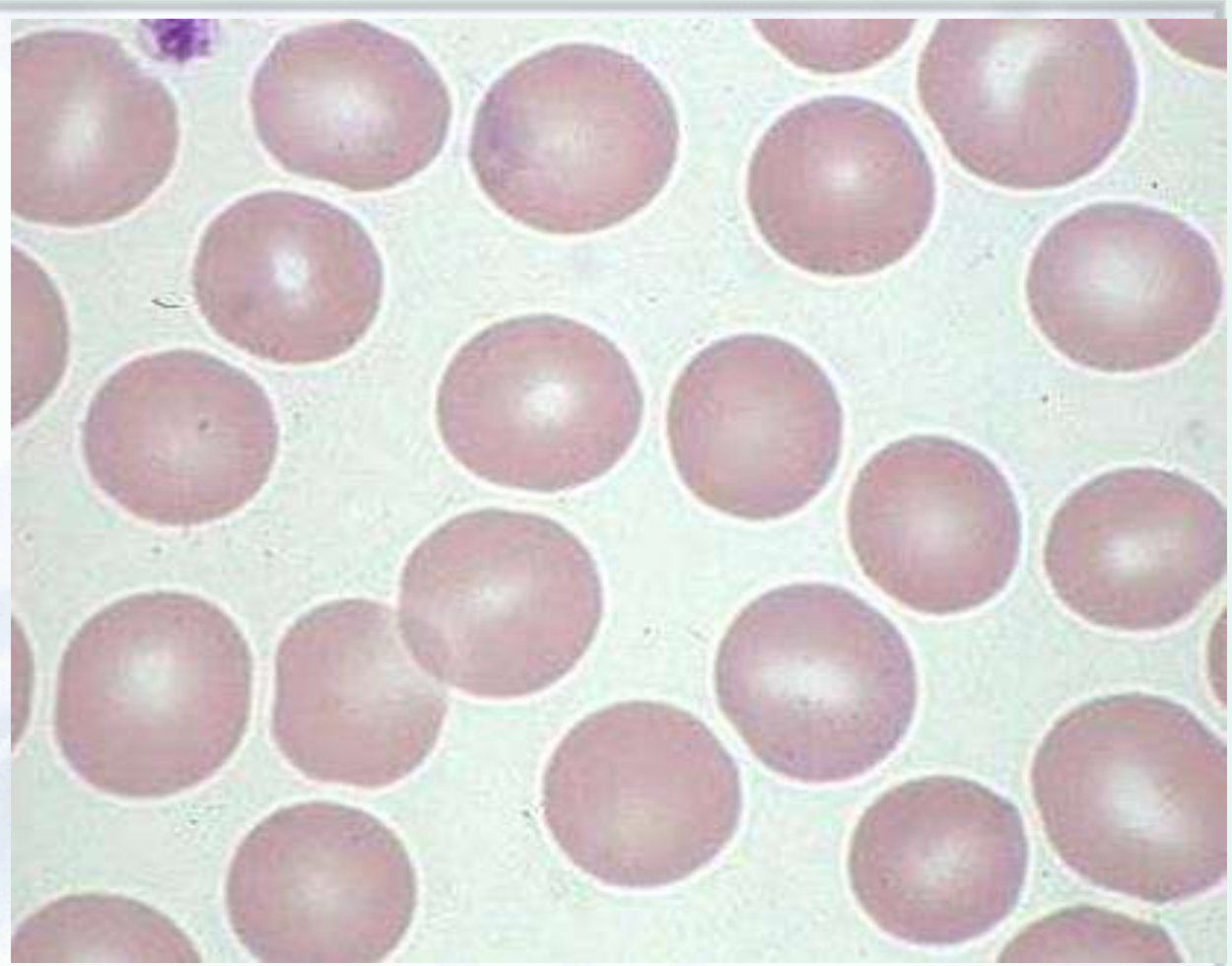
Показатель	Результат
Лейкоциты	7,6 *10^9/л
Эритроциты	5,11*10^{12}/л
Гемоглобин	115 г/л
Гематокрит	44,5 %
MCV	62,6 fl
MCH	18,3 pg
MCHC	292 г/л
RDW-SD	35,6 fl
RDW-CD	16,5 %
Тромбоциты	198*10^9/л
Ретикулоциты	18 ‰
СОЭ	22 мм/час



Заключение: умеренный анизоцитоз,
микроциты, умеренный пойкилоцитоз
акантоциты, шизоциты,
мишеневидные эритроциты 0-0-1в п/зр,
единичные серповидные эритроциты.
Выраженная гипохромия,
базофильная пунктация эритроцитов.

анемия? ЖДА?

Показатель	Результат
Лейкоциты	8,9 *10^9/л
Эритроциты	3,1*10^{12}/л
Гемоглобин	105 г/л
Гематокрит	45 %
MCV	68,4 fl
MCH	31,3 pg
MCHC	311 г/л
RDW-SD	45,6 fl
RDW-CD	13,5 %
Тромбоциты	238*10^9/л
Ретикулоциты	14 ‰
СОЭ	34 мм/час



Заключение: умеренный анизоцитоз, микроциты

анемия? ЖДА?

Показатель	Результат
Лейкоциты	4,7 *10^9/л
Эритроциты	5,11*10^{12}/л
Гемоглобин	115 г/л
Гематокрит	43 %
MCV	65,3 fl
MCH	22,5 pg
MCHC	251 г/л
RDW-SD	33,1 fl
RDW-CD	11 %
Тромбоциты	198*10^9/л
Ретикулоциты	11 ‰
СОЭ	11 мм/час

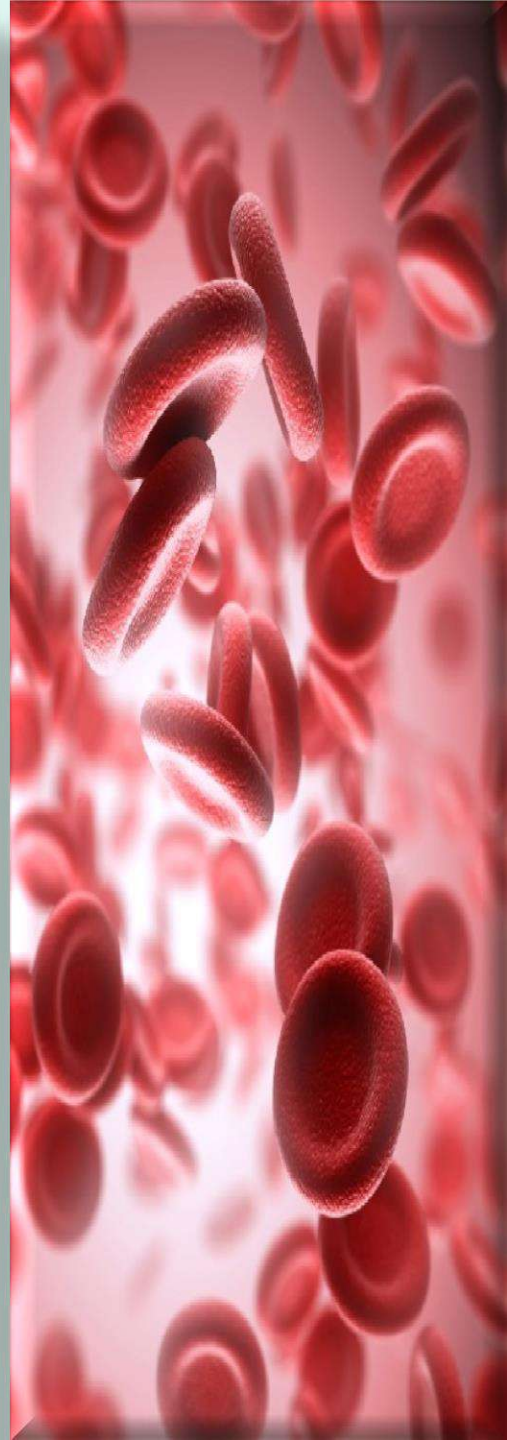
Заключение: умеренный анизоцитоз, микроциты. Выраженная гипохромия.

Методы исследований в диагностике анемий:
1. Морфологические:

Клинический анализ крови (эритроцитарные индексы, лейкоцитарная формула)

Морфологическая оценка мазка

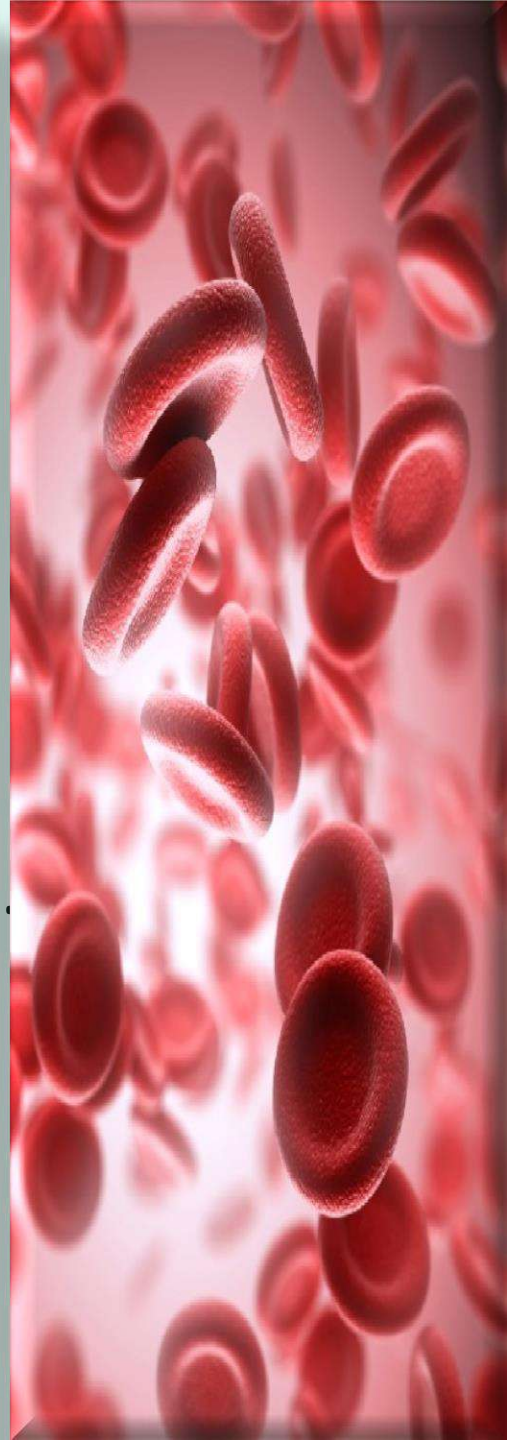
Ретикулоциты



Классификация анемий по способности костного мозга к регенерации

- Главный признак увеличение количества ретикулоцитов (молодых эритроцитов) в периферической крови.

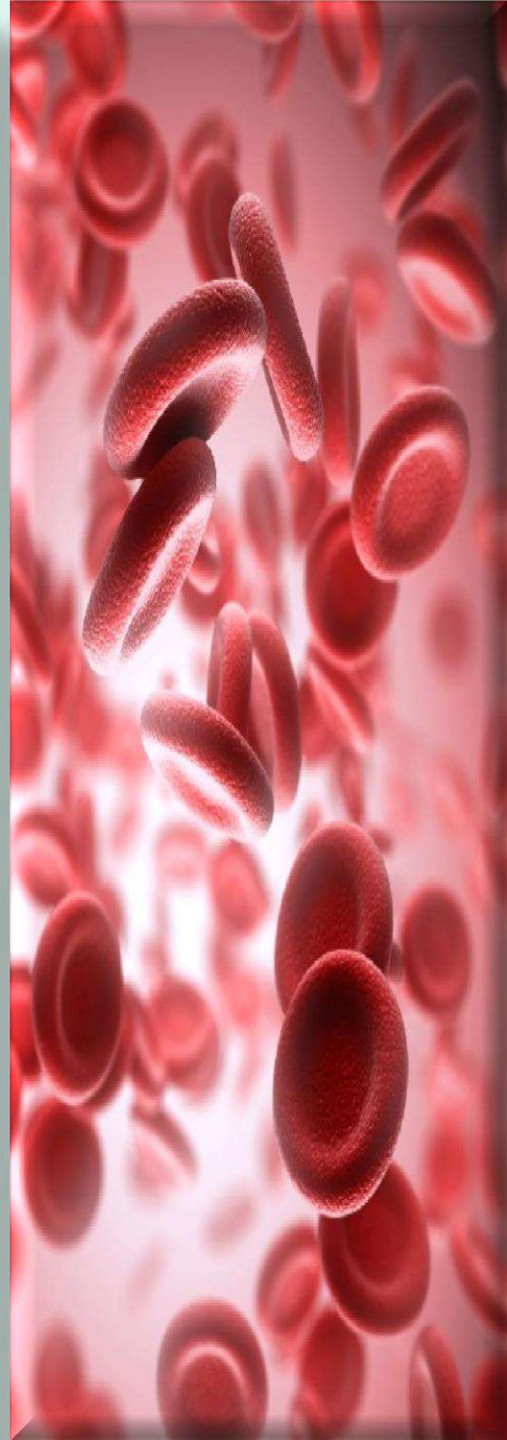
  Норма — 0,2 %-1,2 %
- Арегенераторная —отсутствие ретикулоцитов.
- Гипорегенераторная —количество ретикулоцитов ниже 0,2 %.
- Норморегенераторная или регенераторная— количество ретикулоцитов в норме (0,2 %-1,2 %)
- Гиперрегенераторная — количество ретикулоцитов более 1,2 %



Показатели гемоглобина в разных возрастных группах

Возрастная группа	Концентрация Нв в г\л, менее которой диагностируется анемия
0-14 дней	145
15-28 дней	120
1мес.-5лет	110
6-11 лет	115
12-14 лет	120

Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков
Под редакцией академика РАН, проф А.Г. Румянцева, проф И.Н.Захаровой, - 2015

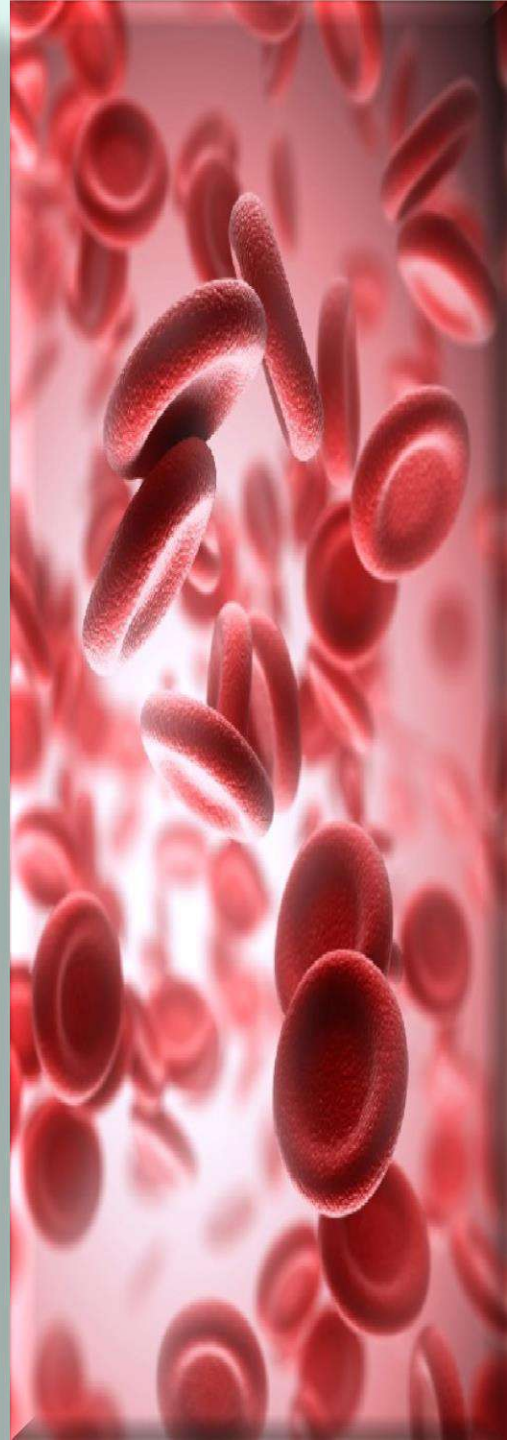


Дифференциальный диагноз

Клинический анализ крови не дает ответ о патогенезе анемического синдрома

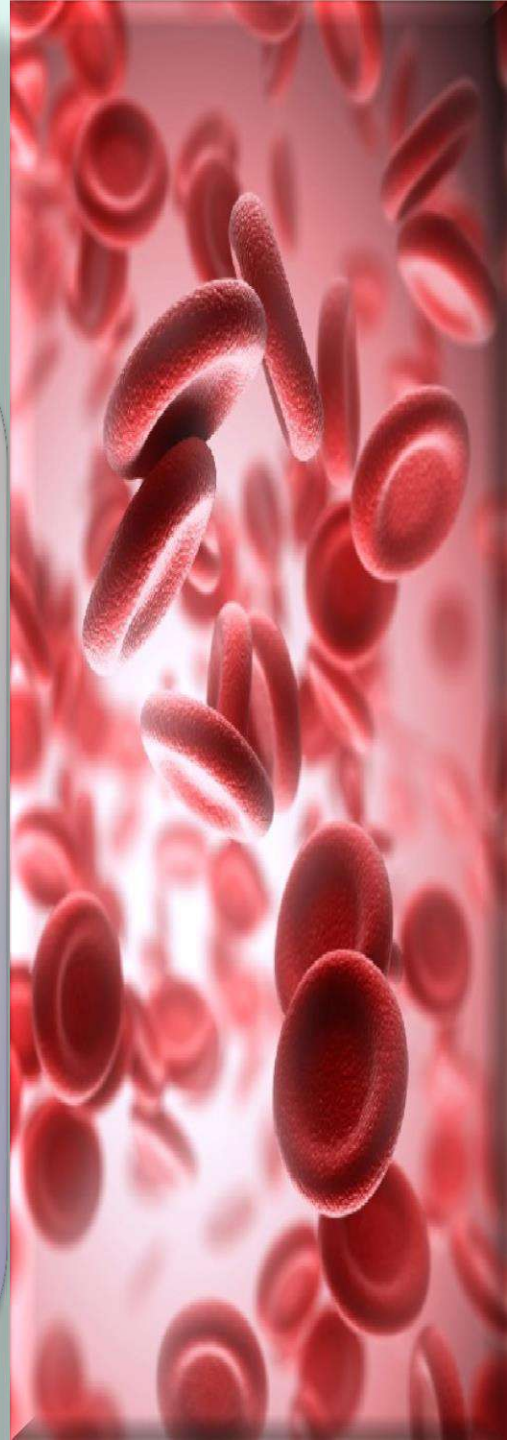
- АХБ может быть как нормоцитарной, так и микроцитарной;
- ЖДА в начальной стадии может быть нормоцитарной;
- гемоглобинопатии;
- Сочетание ЖДА + АХБ
- Не выявляет ПЛЖД и ЛЖД

Обязательно биохимическое исследование!



Методы исследований в диагностике анемий: 2. Биохимические:

- Содержание железа сыворотки
- Общая железосвязывающая способность сыворотки
- Ферритин
- Трансферин,
- Витамины B_{12}, фолиевая кислота,
- Гипсидин
- СРВ
- Метилмалоновая кислотаы
- Гомоцистеин
- IL-1, TNF-α
- ЛДГ
- Протопорфирин цинка

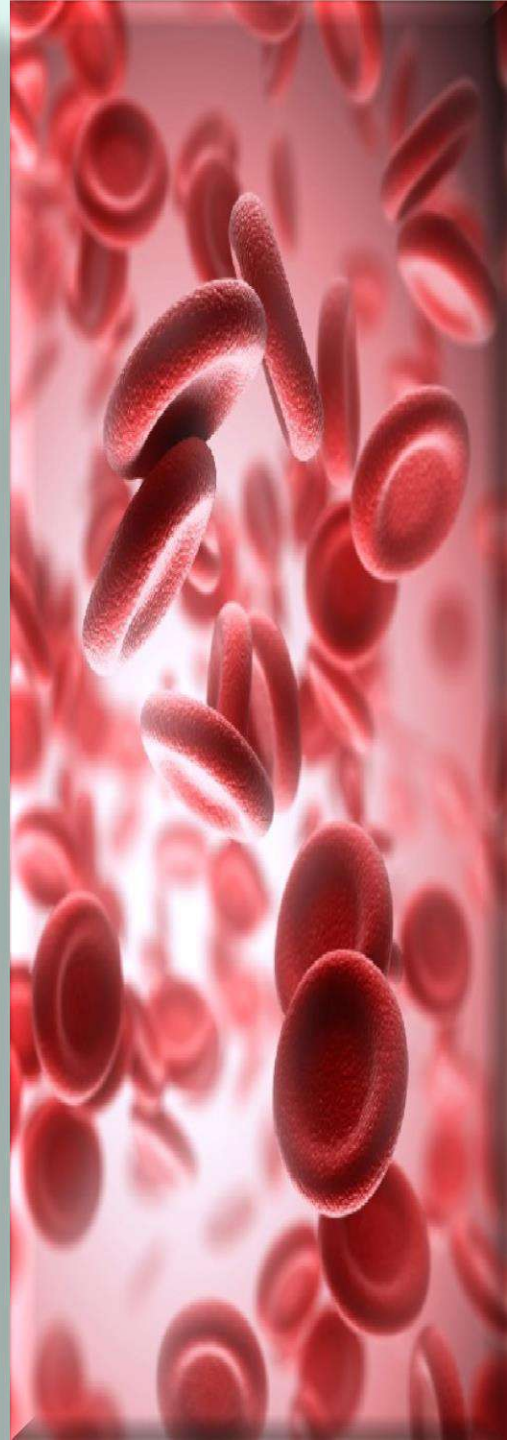


ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА и эритропоэза

Показатель	Норма	При ДЖ беременные	ЖДА	АХБ
Наличие хронического заболевания			Нет	Есть
СЖ	8,9 – 31,2 мкмоль/л	<12,5 мкмоль/л	↓	↓
ОЖСС	40,6 – 62,5 мкмоль/л	< 69 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	17 - 45%	< 16%	↓	N
СФ	12-150 нг/мл	< 30 нг/мл	↓	N или ↑
ЭПО	5-30 МЕ/л	При Нв< 100г/л ЭПО < 100 МЕ/л	↑	N

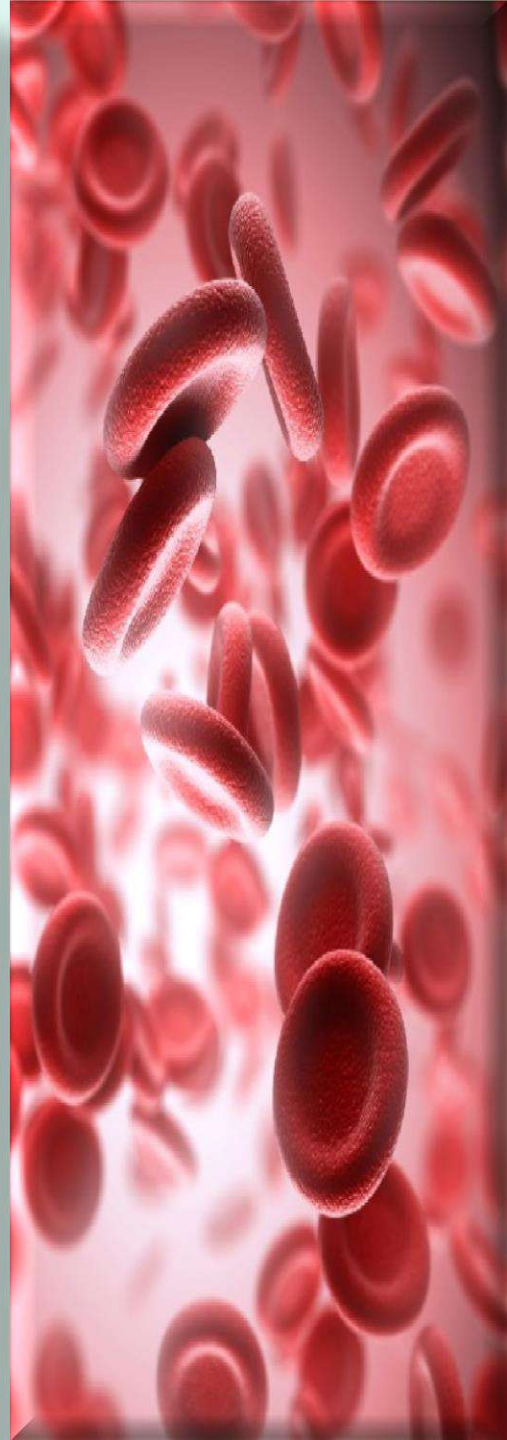
ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

Показатель	Новорожденные	Старше 1 мес.	ВОЗ	Россия
СЖ мкмоль/л	5,0-19,3	10,6 – 33,6	<12,5	
ОЖСС мкмоль/л			< 69	40,6– 62,5
НТЖ			< 16%	не менее 16%
рТФР мг\л			2,5 – 2,9	менее 4



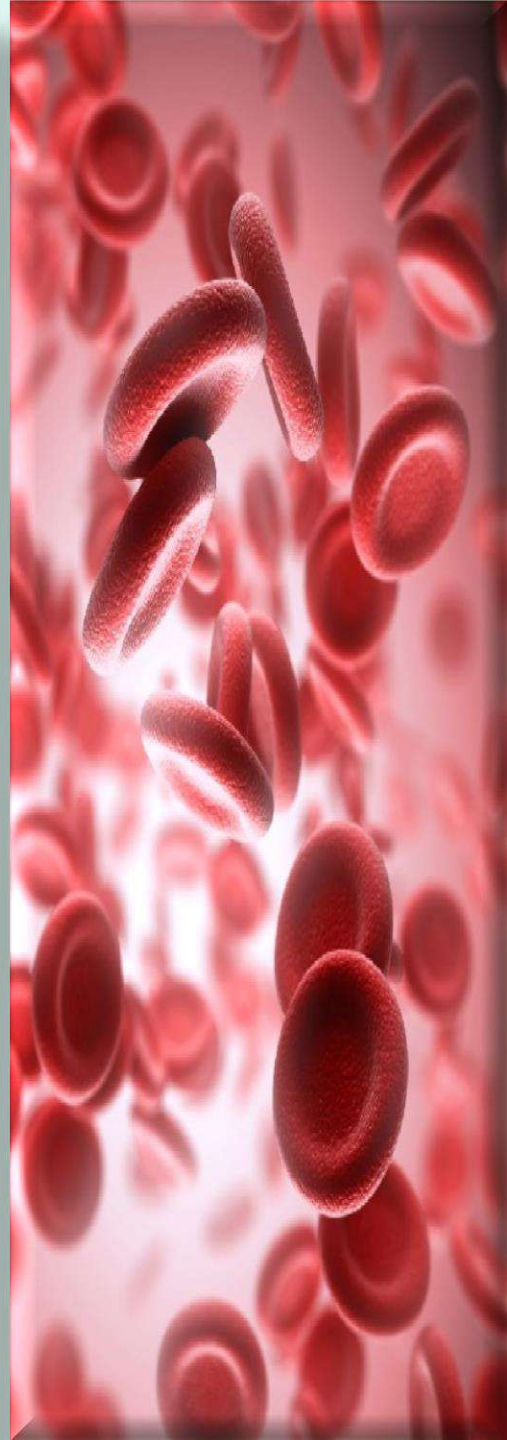
N...	Рез/од...	НО...	Код теста	Тест	Резуль...	Текстовый резул...
1	✓	Н	БХ0042	Билирубин общий	5.1	
2	✓	Н	БХ0048	АЛТ	19	
3	✓	Н	БХ0051	АСТ	42	
4	✓	Н	БХ0487	Липемия	19	
5	✓	Н	БХ0488	Иктеричность	1	
6	✓	Н	БХ0486	Гемолиз	3	
7	✓	Н	БХ0099	Железо в сыв.	17.6	
8	✓	Н	БХ0109	Ферритин	26	
9	–	Н	БХ0113	Растворимые рецепторы трансферрина	4.05	
10	✓		БХ0102	ОЖСС	57.6	
11	✓	Н	БХ0285	НЖСС	40	
12	✓		БХ0105	Коэффициент насыщения	30.6	
13	✓	Н	Г0179	СОЭ методом капиллярной микрофот...	2	
14	✓	Н	Г0041	WBC	5.98	
15	✓	Н	Г0031	RBC	5.39	
16	✓	Н	Г0029	HGB	131	
17	✓	Н	Г0032	HCT	35	
18	✓	Н	Г0033	MCV	64.9	
19	✓	Н	Г0034	MCH	24.3	
20	✓	Н	Г0036	MCHC	374	
21	✓	Н	Г0065	PLT	303	
22	✓	Н	Г0053	LYMPH%	70.4	
23	✓	Н	Г0051	MONO,%	11	
24	✓	Н	Г0046	NEUT,%	16.6	

ПЛЖД

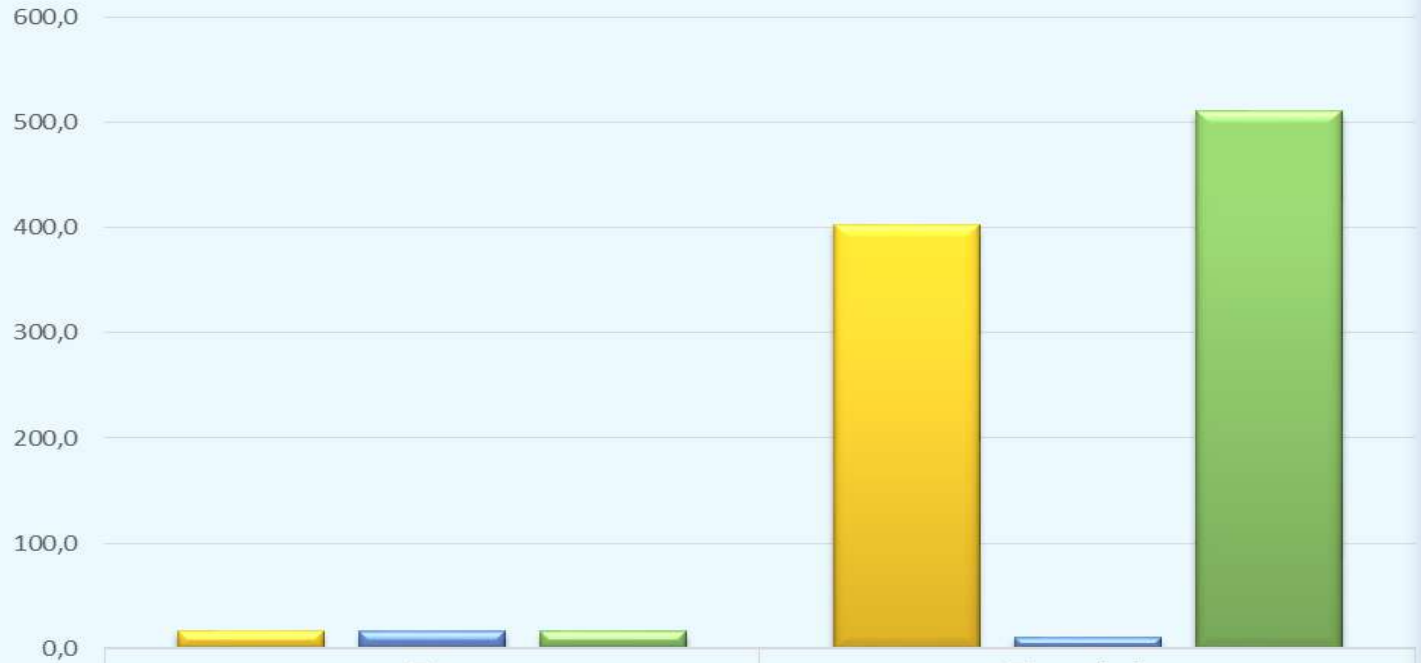


Возрастные показатели Биохимия

Возраст	Сывороточный ферритин в норме нг\мл
0-14 дней	200-400
14-28 дней	175
3 месяца	146
6месяцев	51
9 месяцев	37
1 год	30-32
10 лет	34
14 лет	36
Взрослые РФ	Ж – 12-150
ВОЗ	Более 30

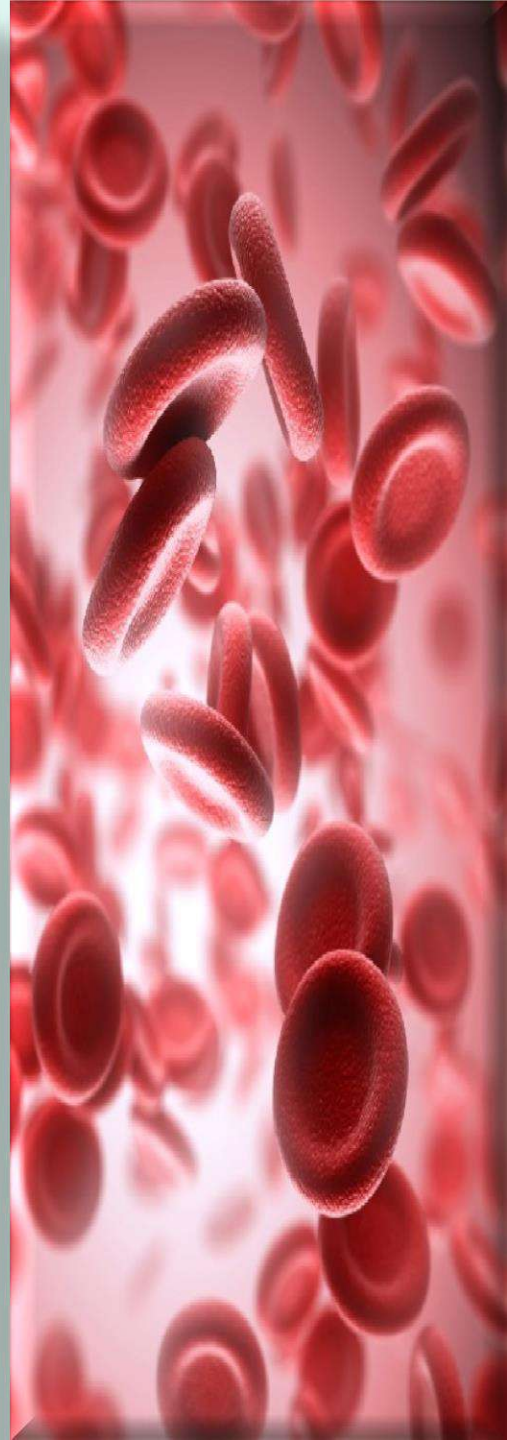


Показатели обмена железа



	Fe	Ferritin
АХЗ	17,2	403,3
Дефицит железа	16,7	11,0
АХЗ с функциональным дефицитом железа	16,4	511,1

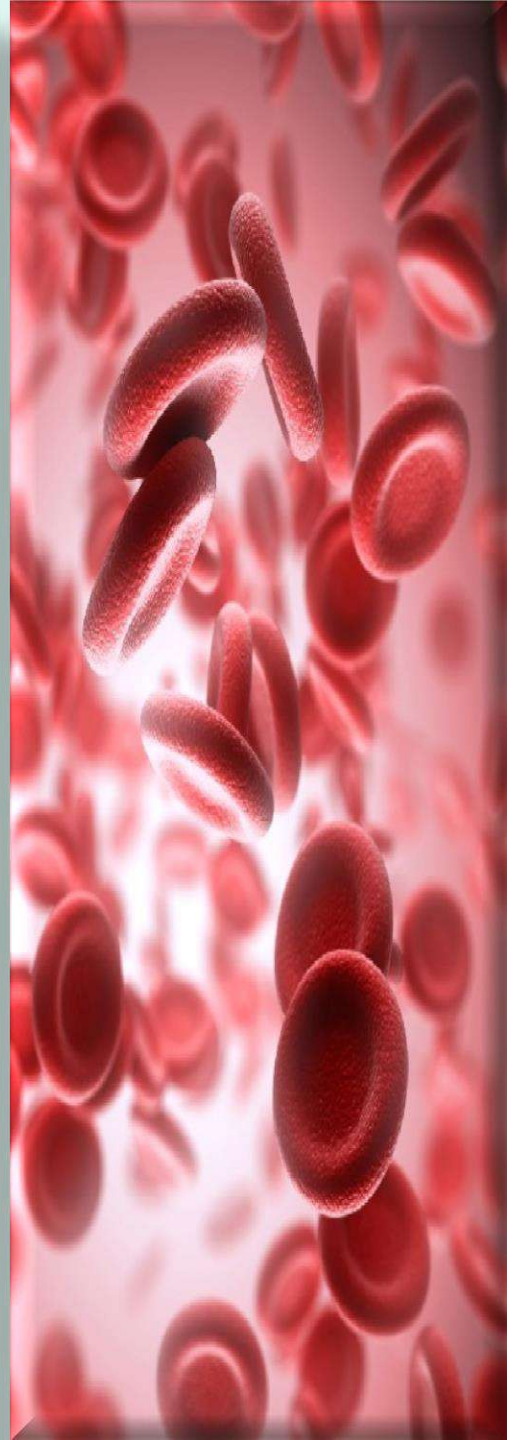
АХЗ Дефицит железа АХЗ с функциональным дефицитом железа



ВАЖНО

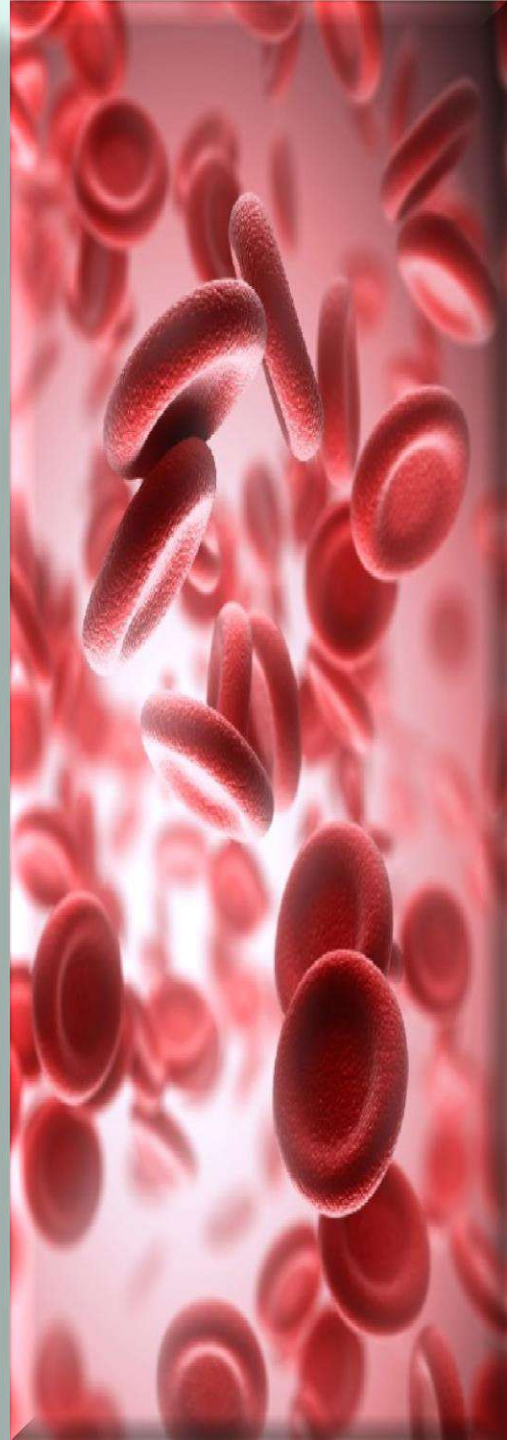
- Уровень СФ повышается в условиях воспаления, что может маскировать наличие дефицита железа (ДЖ).
- Увеличение **СРБ (>10 мкг/л)** ДЖ констатируется при **СФ <50 мкг/л**
- Увеличение **Hepcidin** (провоспалительные цитокины, опухолевые АГ) вызывает снижение абсорбции железа и задержка выхода железа из клеток.

[Национальное общество детских гематологов, онкологов России, 2014].



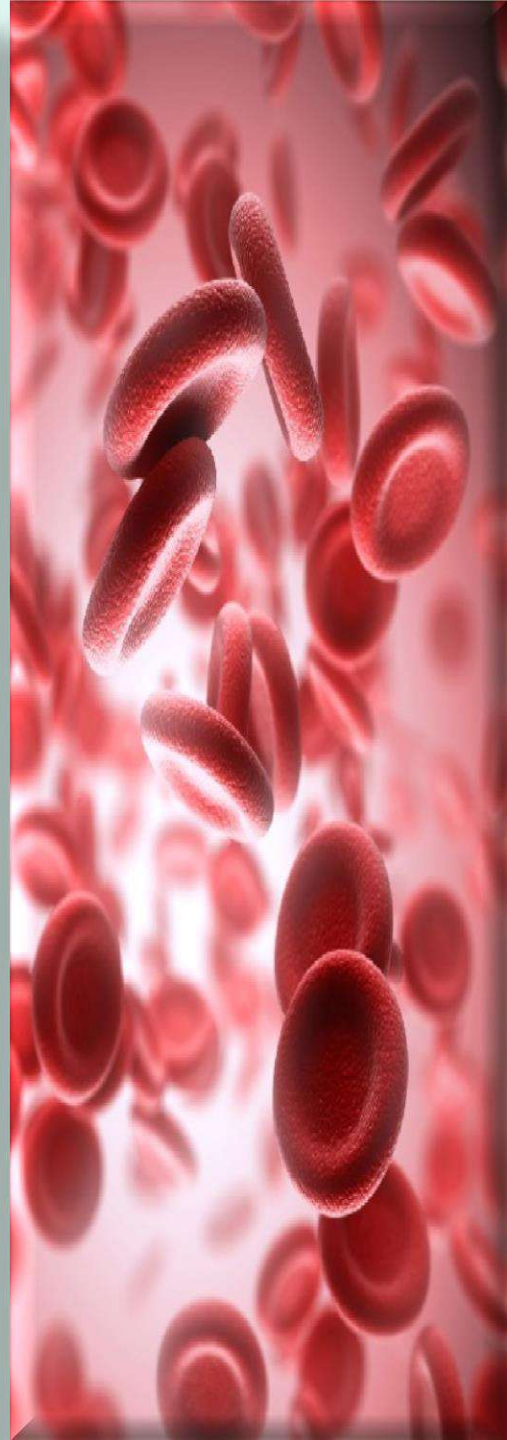
Методы исследований в диагностике анемий:
4. Морфологические

Пункция костного мозга



Методы исследований в диагностике анемий:
5. Дополнительные:

- Иммунологические
- Электрофорез гемоглобина
- Молекулярно-генетические



Базовый Контроль за терапией

УВЕЛИЧЕНИЕ:

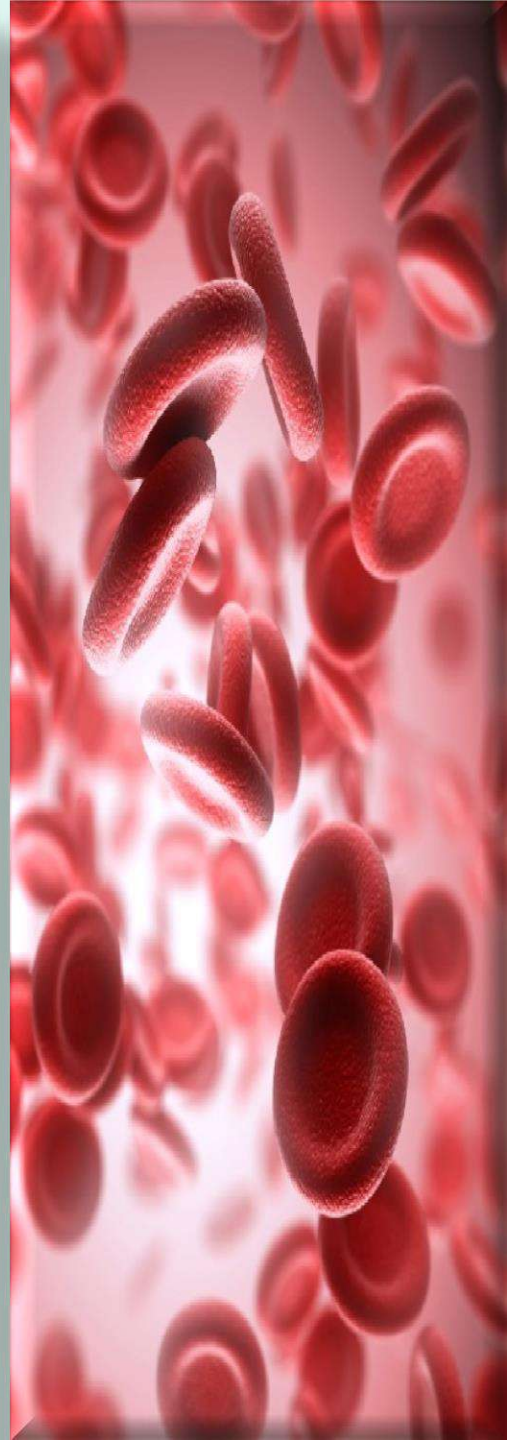
- HB: уровня не менее чем на 10 г/л за 4 недели (КАК не ранее 10-14 дня)
- HCT: не менее чем на 3% за 4 недели
- Rt: в 2 раза на 5-10 день терапии (Rt не ранее 7 дня)

Отсутствие ответа на терапию:

- Подтверждение нежелезодефицитной анемии (дообследование)

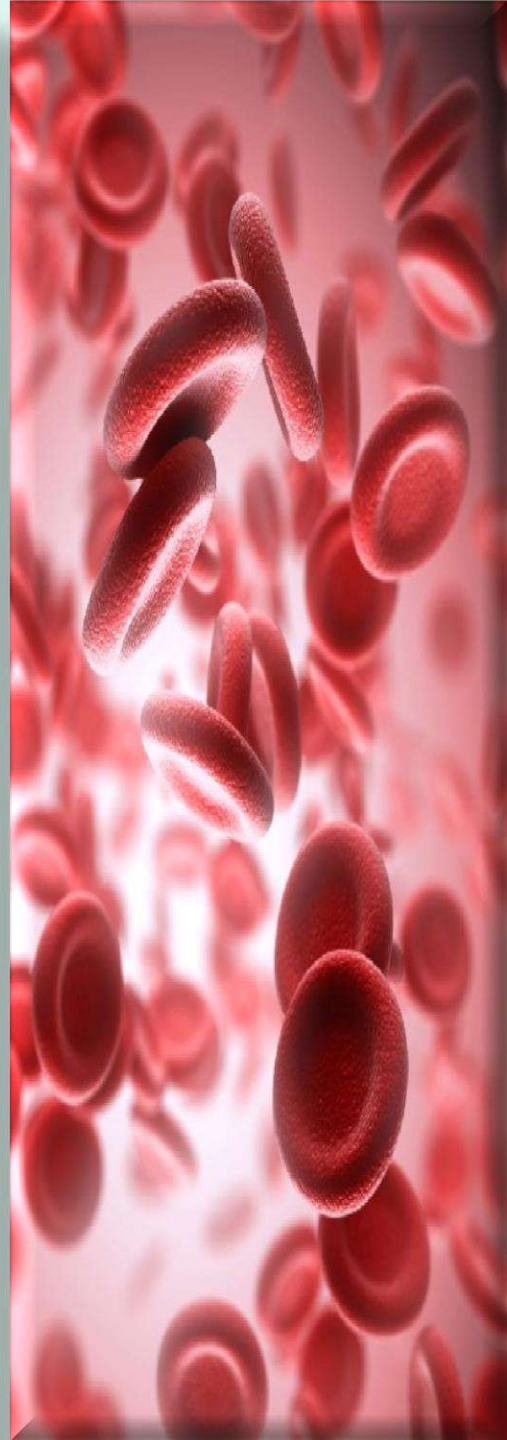
Отдаленный ответ на терапию - исчезновение:

- клинических проявлений заболевания через 6-12 недель (гемоглобин)
- тканевой сидеропении через 3 -6 месяцев от начала лечения (ферритин)



Гемоглобинопатия

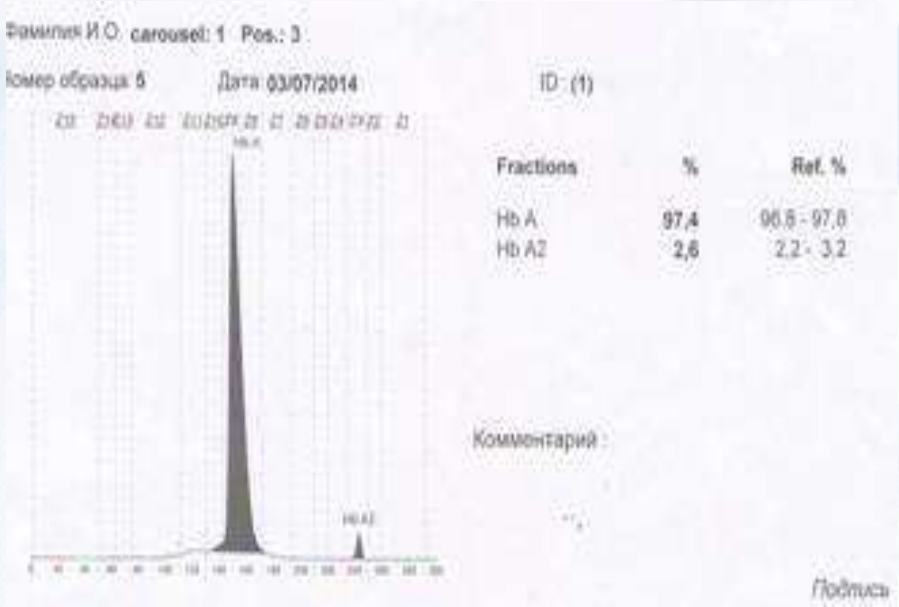
- Наследственное или врождённое изменение или нарушение структуры гемоглобина, приводящее к клинически или лабораторнонаблюдаемым изменениям в строении и функции эритроцитов.
- К наиболее часто встречающимся и известным относятся:
  - серповидно-клеточная анемия
  - бета-талассемия
  - персистенция фетального гемоглобина
- Аномальных гемоглобинов более 300, но не все аномалии проявляются



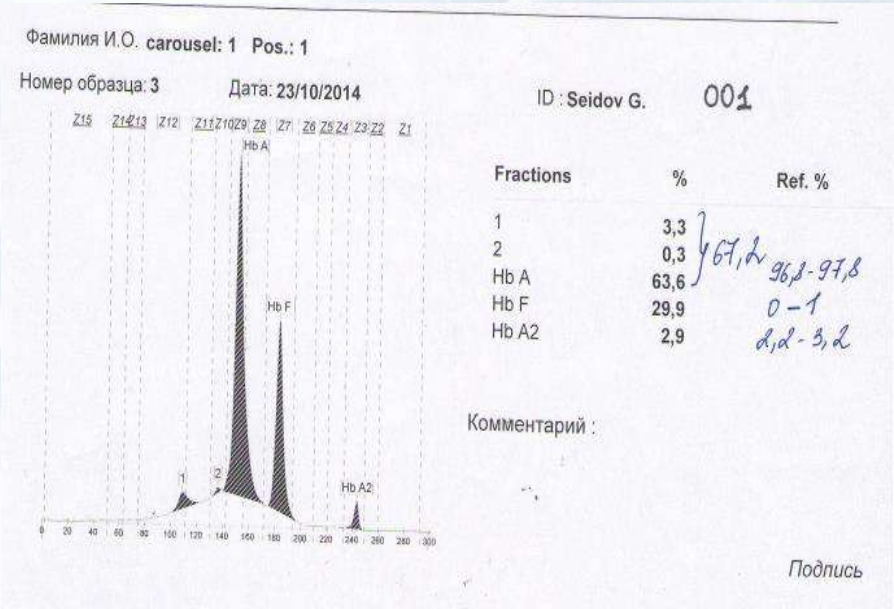
Клинический случай. Девочка 2013 г.р.

Исследование	Результат	Ед.измерения	Референсный интервал
Клинический анализ крови			
Эритроциты	5.27 *	10^12/л	3.60 - 4.90
Гемоглобин	112	г/л	100.00 - 140.00
Гематокрит	31.2 *	%	32.00 - 42.00
Средний объем эритроцитов	59.2 *	фл	80.00 - 100.00
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	21.3 *	пг	27.00 - 33.00
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	359	г/л	310.00 - 380.00
Ширина распределения эритроцитов по объему	17.4 *	%	11.50 - 14.50
Ширина распределения эритроцитов, абсолютное значение	41.1	фл	30.00 - 150.00
Тромбоциты	322	10^9/л	150.00 - 400.00
Тромбокрит	0.25	%	0.10 - 9.90
Ср. объем тромбоцитов	8.0	фл	8.00 - 11.00
Ширина распределения тромбоцитов	11.6	фл	
Макротромбоциты	15.3	%	
Лейкоциты	7.9	10^9/л	5.00 - 12.00
Гранулоциты	62.4	%	47.00 - 72.00
Клетки средних размеров	6.6	%	5.00 - 10.00
Лимфоциты	31.0 *	%	37.00 - 60.00
Лимфоциты (абс. кол-во)	2.4	10^9/л	1.20 - 3.00
Гранулоциты (абс. кол-во)	4.9	10^9/л	1.20 - 6.80
Клетки средних размеров (абс. кол-во)	0.6	10^9/л	0.20 - 0.80
Лейкоцитарная формула	.		

Капиллярный электрофорез



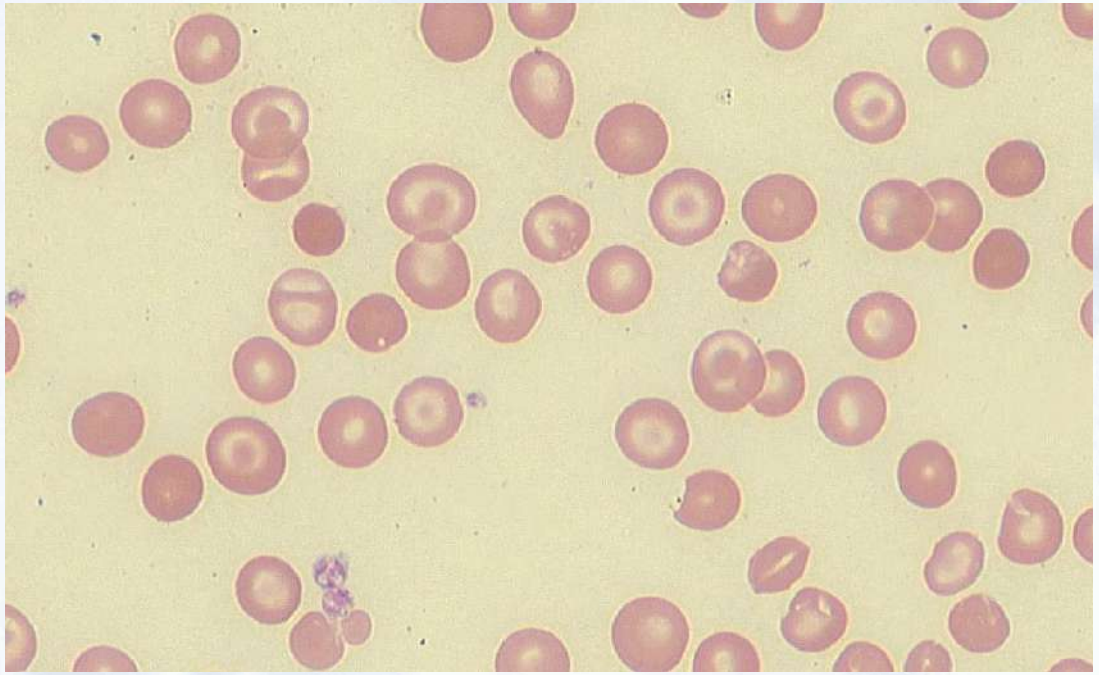
норма



большая бета-талассемия

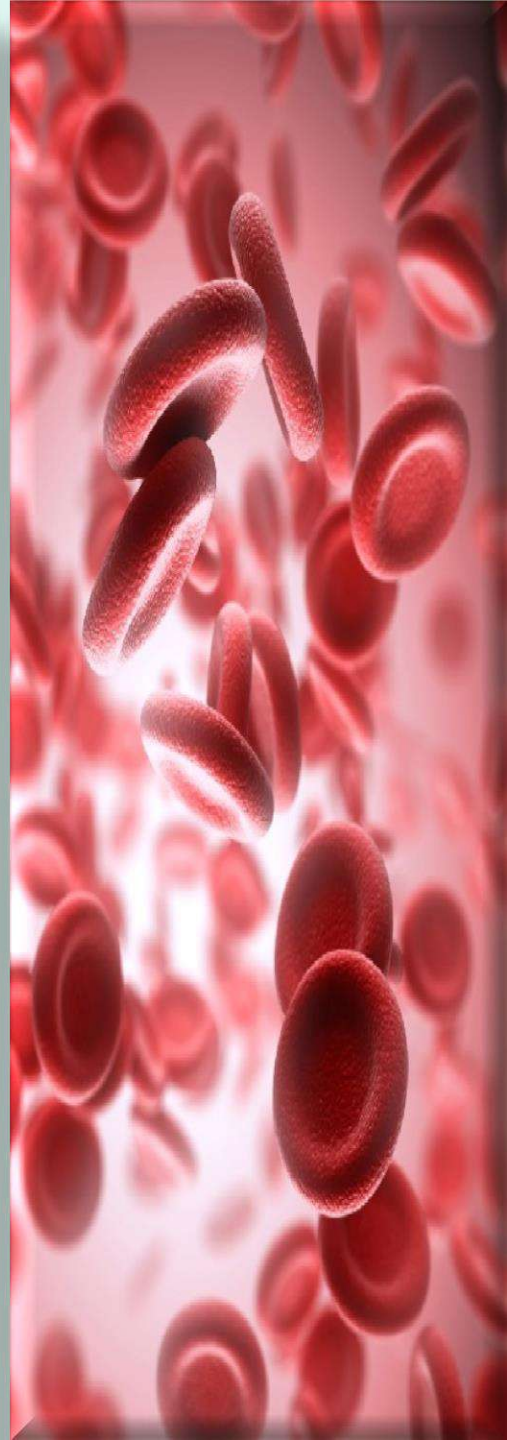
КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ MINICAP, SEBIA

Лабораторная диагностика

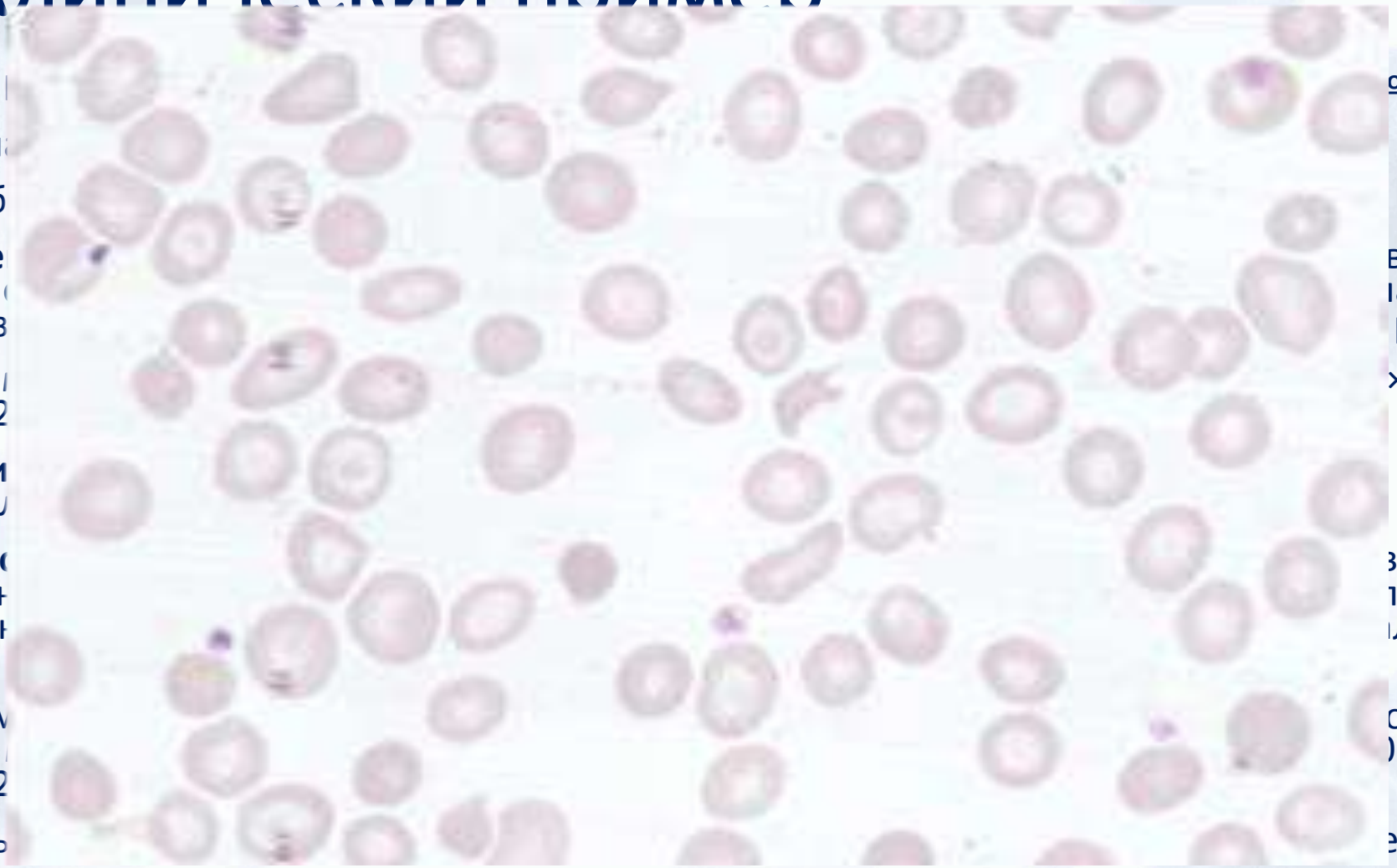


Интегральные эритроцитарные индексы

- Индекс Менцера = MCV/RBC (менее 11,5).
- Индекс Sirdah = MCV – RBC – 3×Hb (менее 25).
- Индекс Сривастава=MCH/ RBC (менее 4).



Клинический пример



Пациентка [illegible] º С).

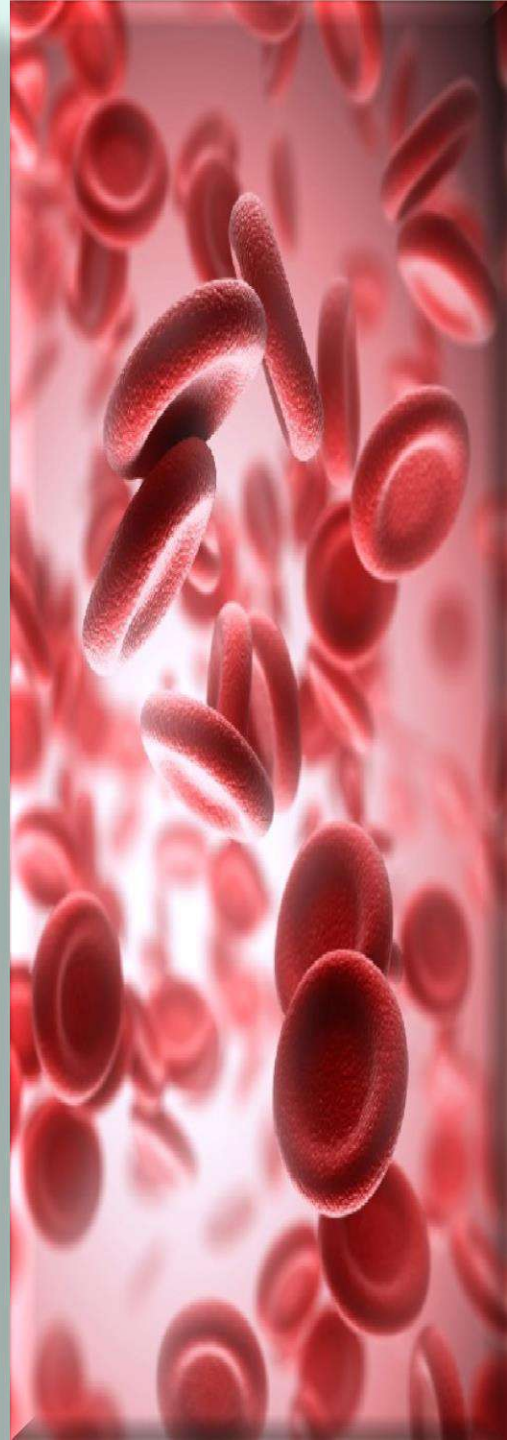
Вызвали уч[illegible]

На 3 день б[illegible]

- **На моме**[illegible] в и легкая желтушн[illegible] альпации мягкий, безболез[illegible] реберной дуги.
- **КАК:** ане[illegible] $\times 10^{12}$/л, MCV 78,4 фл, MCH 27,2[illegible]
- **Биохими**[illegible] билирубин 26,1 мкмоль/[illegible]
- **Морфол**[illegible] водом для проведен[illegible] повышение содержан[illegible] ассемия, малая форма».
- Через 2 м[illegible] о подтвердили наличие [illegible] $\times 10^{12}$/л, MCV 63,6 фл, MCH 21,2[illegible]
- По данны[illegible] ечени.
- В результате молекулярно-генетического анализа была выявлена мутация β-глобинового гена (codon 8 (-AA)) в гетерозиготном состоянии.

Выводы

- При микроцитарной гипохромной анемии необходимо проводить полное лабораторное обследование
- В случае если полное обследование невозможно, то кроме клинического анализа крови в минимальный набор исследований необходимо включить ферритин и СРБ.



Институт медицинского образования
Кафедра лабораторной медицины и генетики
Зав. кафедрой Вавилова Т.В.

nycher@mail.ru
Доцент кафедры
Черныш Н.Ю.

Благодарю за внимание!