
Федорова Т.Т., Погорелая Л.И., Лунева А.Г.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Fedorova T., Pogorelaya L., Lunyova A.
P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kiev, Ukraine

Алгоритм клинико-лабораторной диагностики талассемий

Algorithm for clinical and laboratory diagnosis thalassemia

Резюме

Предлагается алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики талассемий с другими гипохромными анемиями.

Ключевые слова: талассемии, гипохромные анемии, алгоритм диагностики талассемий.

Resume

The algorithm for diagnosis and differential diagnosis of thalassemia with other hypochromic anemia is proposed.

Keywords: thalassemia, hypochromic anemia, diagnostic algorithm for thalassemia.

■ ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика талассемий и дифференциальная диагностика с другими гипохромными анемиями – актуальная проблема для большинства стран тропической Африки, Азии и Южной Америки, где тяжелой формой гемоглинопатий страдает около 2 млрд человек [21]. В отсутствие диагностики и лечения этой формы патологии большинство пациентов умирает от анемии или инфекций в первые годы жизни. Вовремя начатая трансфузионная терапия – сразу после постановки диагноза (обычно в возрасте 6 мес.) может предотвратить развитие осложнений [8, 16, 18, 20].

Согласно приведенным в докладе Секретариата исполнительного комитета ВОЗ на сессии 118/5 4 мая 2006 г. сведениям гемоглинопатии, в основном талассемия и серповидноклеточная анемия, являются наследственными расстройствами. В настоящее время около 5% населения мира – носители потенциально патологического гемоглинового гена (т.е. это здоровые люди, которые получили от родителей

лишь один мутантный ген). Дети с талассемией зачастую здоровы при рождении, однако становятся анемичными в возрасте между шестью месяцами и двумя годами.

Талассемии – группа врожденных заболеваний, при которых снижается или прекращается синтез отдельных цепей, составляющих гемоглобин, что обуславливает их гипохромный характер. В связи с этим талассемии объединяются общим признаком – сниженным цветовым показателем (гипохромией). В результате нарушения синтеза гемоглобина, основного железосодержащего белка организма, и потери при преципитации геминовых группировок в организме больных талассемией возникает нарушение обмена железа и его накопление в эритроидных клетках, а по мере развития заболевания – и в других органах и тканях. Развивающийся при этом гемохроматоз играет важную роль в патогенезе заболевания, влияет на качество жизни больных и прогноз заболевания [12, 13, 24].

В связи с тем, что гипохромный характер могут иметь анемии и другого генеза, установление верного диагноза имеет большое практическое значение, поскольку определяет адекватную лечебную тактику.

Обычно различается степень выраженности анемии. При талассемии уровень гемоглобина может снижаться до 30 г/л и ниже, эритроциты при этом гипохромные, микроцитарные, уровень ретикулоцитов повышен. При талассемии характерная особенность эритроцитов – однородный микроцитоз. В отличие от железодефицита индекс анизоцитоза RDW (Red cell Distribution Width – распределение эритроцитов по величине), как правило, в норме. Однако наличие повышенного числа ретикулоцитов и мегалобластические черты гемопоэза при вторичной недостаточности фолиевой кислоты могут приводить к значительному анизоцитозу, маскируя этот признак. Нередко выявляются базофильная пунктуация эритроцитов и мишеневидные клетки, ядросодержащие эритроциты. Мишеневидные эритроциты могут присутствовать в значительном количестве. Однако мишеневидность эритроцитов не является патогномотичным для талассемии признаком, поскольку в небольшом количестве эритроцитов подобные изменения могут наблюдаться и при железодефицитной анемии, и при анемии свинцовой интоксикации. Число лейкоцитов и тромбоцитов нормальное или несколько повышенное [5, 14, 15].

Содержание железа в сыворотке и в депо (оцениваемое по уровню ферритина, количеству сидеробластов в костном мозге и десфераловому тесту) повышено при сниженном цветовом показателе и других параметрах, отражающих степень насыщения эритроцитов гемоглобином [19, 23].

Дифференциальная диагностика гипохромных анемий

В отличие от других гипохромных анемий при талассемии часто наблюдаются клиничко-лабораторные признаки гемолиза: повышение количества ретикулоцитов в крови, повышение уровня непрямого билирубина, увеличение селезенки. Морфологическая особенность эритроцитов – наличие различного количества мишеневидных эритроцитов.

Важное значение могут иметь:

- указание на семейные случаи заболевания;
- низкий цветовой показатель (ЦП);

Ежегодно в мире рождается 300 000 детей с синдромами талассемии (30%).

- наличие базофильной пунктуации эритроцитов;
- наличие повышенного количества ретикулоцитов;
- наличие в костном мозге сидерофагов и сидеробластов, повышение количества непрямого билирубина [1, 3, 7, 4, 15, 17, 23].

Основные критерии диагностики талассемии: низкий ЦП, гипохромия эритроцитов. Содержание железа в сыворотке нормальное или реже повышенное. Общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС и ЛЖСС) в пределах референтных интервалов. Запасы железа по количеству ферритина в сыворотке нормальные или повышенные. В костном мозге количество сидерофагов и сидеробластов в норме или повышено. Количество ретикулоцитов, как правило, повышено, повышен уровень непрямого билирубина [21, 24]. Дифференциальная диагностика гипохромных состояний [5, 6, 11, 14, 17, 25] представлена в таблице.

Для диагностики талассемий, кроме вышеперечисленных критериев, важны наличие мишеневидных эритроцитов и наличие в эритроцитах базофильной пунктуации, увеличение гемоглобина F.

Основные методы лабораторной диагностики талассемии:

- 1) биохимические – определение недостаточно синтезируемой цепи Hb и количества HbA хроматографическими и электрофоретическими методами;
- 2) молекулярно-биологические – определение мутации, типа наследования.

Обычно показательны лабораторные тесты электрофоретического фракционирования гемоглобина и количественного определения HbA2 и HbF, хотя результаты этих анализов могут быть и в норме при α -варианте.

При выраженной талассемии (гомозиготном варианте β -талассемии) количество гемоглобина A2 обычно колеблется в пределах нормального уровня, а количество HbF повышено до 90%. При малой (гетерозиготной) талассемии увеличено содержание HbA2. В случаях α -талассемии с делецией 3 из 4 α -глобиновых генов (так на-

При постановке диагноза β -талассемии обычно достаточно биохимических анализов, в то время как при основной диагностике α -талассемии требуются молекулярно-биологические методы [17, 22].

Диагностические критерии гипохромных состояний

Основные признаки	В норме	Железодефицитные	Сидероахрестические	Железоперераспределительные
Сывороточное железо, мкмоль/л	11–30	ниже 11	выше 30	выше 13
ОЖСС, мкмоль/л	30–80	выше 80	ниже 30	ниже 80
Количество ретикулоцитов	норма	норма	норма и более	норма и более
Непрямой билирубин	норма	норма	норма и более	норма
Базофильная пунктуация эритроцитов	отсутствует	отсутствует	может быть	отсутствует
Количество сидеробластов и сидероцитов, %	20–40	ниже 20	выше 40	выше 40
Ферритин, мкг/л	10–150	ниже 10	выше 150	выше 150

зываемой болезни НbН) и электрофорезе гемоглобина определяется НbН [21, 23, 24].

Диагностический поиск талассемии может быть условно представлен в виде нескольких последовательно выполняемых этапов.

На первом этапе диагностического поиска основная цель – определение гипохромного характера анемии, так как именно гипохромный характер анемии является ключевым признаком, позволяющим заподозрить талассемию. Основным методом исследования при этом – определение цветового показателя. Дополнительные признаки: морфологические особенности эритроцитов – гипохромия, анизоцитоз за счет микроцитов. Важным становится эритроцитометрия, а также определение MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin – среднего содержания гемоглобина в эритроците) и MCV (Mean Corpuscular Volume – среднего корпускулярного объема), величина которых снижается. Подтверждением гипохромии может служить и снижение гематокрита (рис. 1).

Вторым этапом диагностики будет проведение дифференциальной диагностики гипохромных состояний. Для ее осуществления важно определение основных критериев диагностики различных гипохромных анемий. Дифференциальный диагноз чаще всего проводится с железодефицитной анемией (ЖДА), поскольку картина крови и талассемии с гипохромными эритроцитами могут быть близкими к таковым при железодефицитном состоянии. Основные различия в данном случае касаются показателей обмена железа и содержания железа в депо: сниженного при ЖДА и повышенного – при талассемии (рис. 2).

Третий этап выделяется на основании результатов выполненных биохимических и молекулярно-биологических исследований, учитывая определения преобладающего типа гемоглобина или характера молекулярно-генетических изменений, когда проводят дифференциальную диагностику между различными вариантами талассемий (рис. 3).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, обуславливают сложность дифференциальной диагностики анемий, что требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков установления причины анемии. Однако факт наличия гипохромного характера анемии сам по себе не исключает других патогенетических вариантов анемии.

Учитывая гипохромный характер талассемии, дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с другими наиболее часто встречающимися гипохромными анемиями: железодефицитными, сидероахрестическими и анемиями хронических заболеваний. Для этого важно определение основных критериев диагностики различных гипохромных анемий. Дифференциальный диагноз чаще всего приходится проводить с ЖДА, поскольку картина крови и талассемии с гипохромными эритроцитами может быть похожа на железодефицитное состояние. Основные различия в данном случае касаются показателей обмена железа и содержания железа в депо: сниженного при ЖДА и повышенного при талассемии.

Алгоритм диагностики талассемий можно представить в виде диаграмм

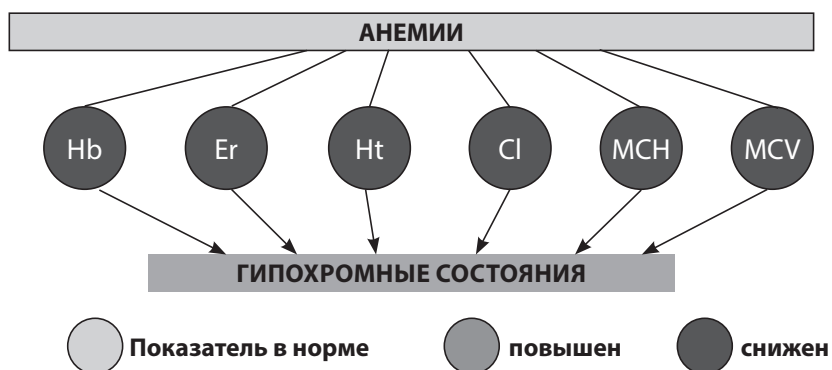


Рис. 1. Выделение гипохромного характера анемий

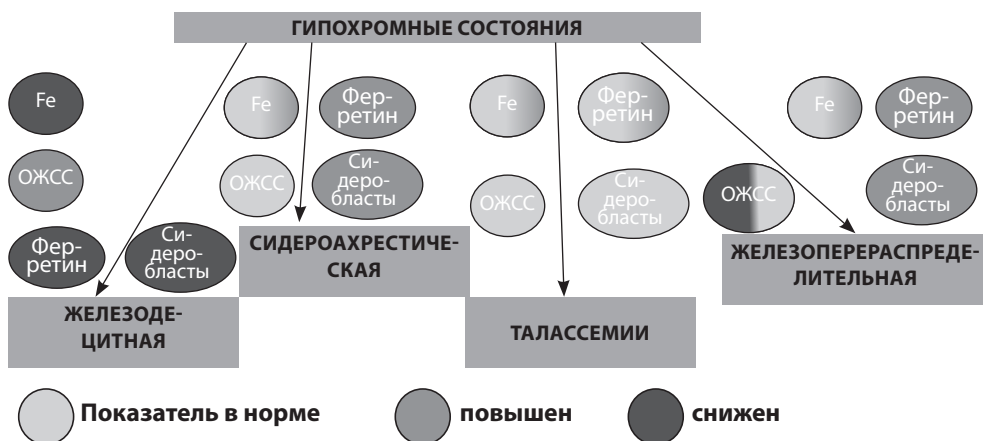


Рис. 2. Определение вида гипохромной анемии

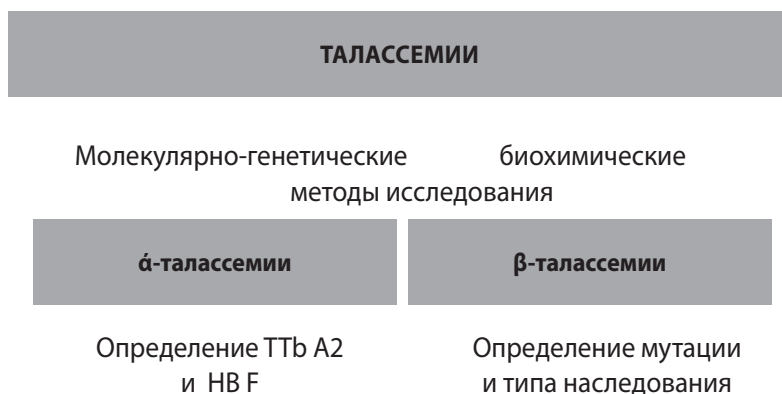


Рис. 3. Определение вида талассемий

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Видиборець, С.В. Методи диференціації анемії: метод. рекомендації. – Київ, 1997. – 39 с.
2. Воробьев, П.А. Анемический синдром в клинической практике. – Москва : Ньюдиамед, 2003. – Т. 1–2. – 234 с.
3. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии. – Москва : ДиамМ, 2005. – Т. 3. – 286 с.
4. Гайдукова, С.М., Видиборець, С.В., Сивак, Л.А., Пясецька, Н.М., Анемії. – Київ : ВПЦ Три крапки, 2005. – 308 с.
5. Козловская, Л.В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение // Новый мед. журн. – 1996. – № 5–6. – С. 8–12.
6. Луговская, С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 12. – С. 19–22.
7. Луговская, С.А., Почтарь, М.Е. Гематологический атлас. – Москва : Триада, 2004. – 224 с.
8. Луговская, С.А., Морозова, В.Т., Почтарь, М.Е., Долгов, В.В. Лабораторная гематология. – Москва, 2006. – 216 с.
9. Погорелов, В.М., Козинец, Г.И., Ковалева, Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. – Москва : Мединфо агенство, 2004. – 172 с.
10. Погорелов, В.М., Козинец, Г.И., Дягилева, О.А., Проценко, Д.Д. Цветной атлас клеток системы крови. – Москва : Практ. мед., 2007. – 175 с.
11. Радченко, В.Г. Основы клинической гематологии. – Санкт-Петербург, 2003. – 256 с.
12. Троицкая, О.В., Юшкова, Н.М., Волкова, Н.В. Гемоглобинопатии. – Москва : Изд-во РУДН, 1996. – 145 с.
13. Хоффбранд, В., Петит, Дж. Гематология. Атлас-справочник / пер. с англ. – Москва : Практика, 2007. – 408 с.
14. Шевченко, Н.Г. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 4. – С. 25–32.
15. Шиффман, Ф.Д. Патопизиология крови / пер. с англ. – Москва – Санкт-Петербург : Из-во БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 448 с.
16. Armitage, J.O. Atlas of Clinical Hematology. – Springer, 2008. – P. 175–196.
17. Bain, V.J. Haemoglobinopathy diagnosis. – London, 2006. – 276 p.
18. Beutler, E., West, C. Haematologic differences between African – Americans and whites the role of iron deficiency and α -thalassaemia in haemoglobin levels and mean corpuscular volume // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 740–745.
19. Cook, J.D. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia. Best Pract. Res. // Clin Haematol. – 2005. – Vol. 18. – P. 319–332.
20. Ingram, V.M., Stretton, A.O. Genetic basis of thalassaemia disease // Natura. – 1959. – Vol. 184. – P. 193.
21. Fisher, C.A. The molecular basis of the thalassaemias in Sri Lanka / C.A. Fisher, A. Premawardhena [et al.] // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 121. – P. 662–671.
22. Löffler, H., Rastetter, J., Haferlach, T. Atlas of clinical hematology. – New York, 2002. – 425 p.
23. Sherstein, K., John, M. Bennett and Mara D. Chambers. Iron Deficiency Anemia. // Journals American Family Physician A. – 2007. – Vol. 75. – P. 5.
24. Tkachuk Douglas C., Hirsehman Jan, V. Winthrop's Atlas of Clinical Hematology. – Lippincott William, 2007. – P. 3–5.
25. Weiss, G., Goodnough, L.T. Anemia of chronic disease // Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1011–1023.

Поступила в редакцию 07.04.2014

Контакты:

e-mail: ganna.lunyova@gmail.com

(Лунёва Анна Геннадьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Национальной академии последипломного образования имени П.Л. Шуплика)