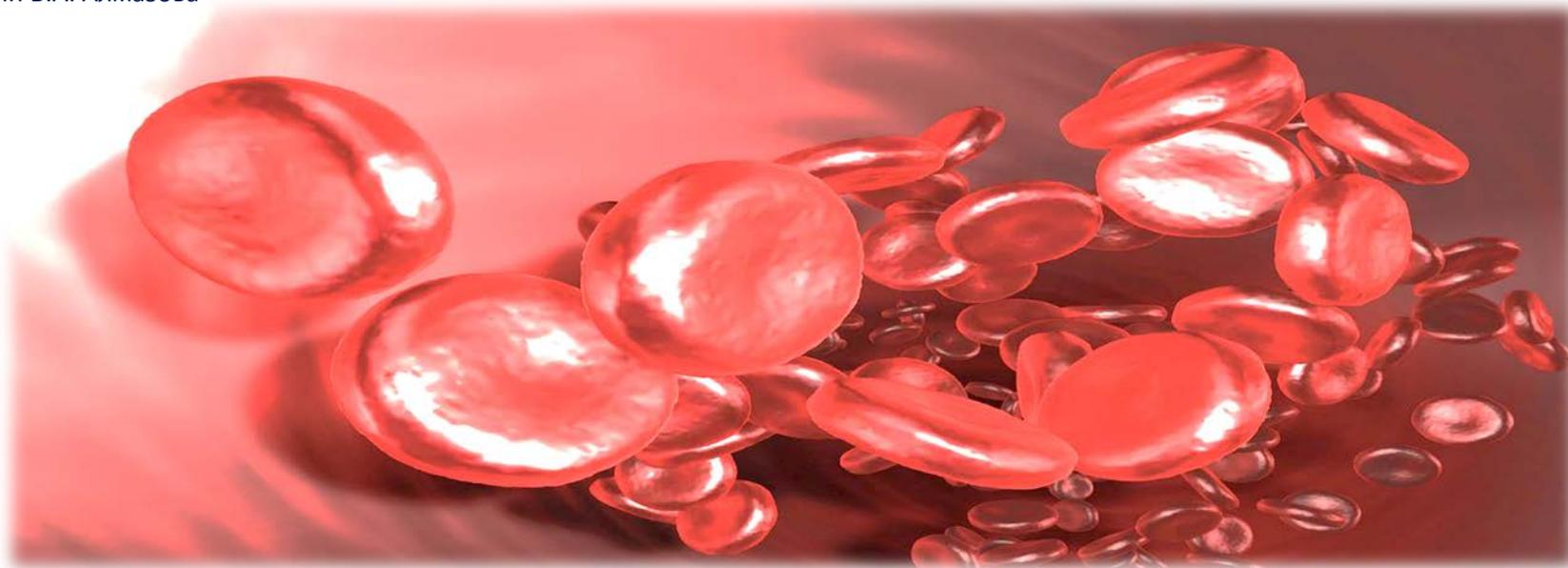




Национальный медицинский  
исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова

# Гемоглобинопатии



**Ю.И. Жиленкова**

Доцент кафедры лабораторной медицины и генетики НМИЦ  
имени В.А. Алмазова, к.м.н.

**Н.Ю. Черныш**

Доцент кафедры лабораторной медицины и генетики НМИЦ  
имени В.А. Алмазова, к.м.н.

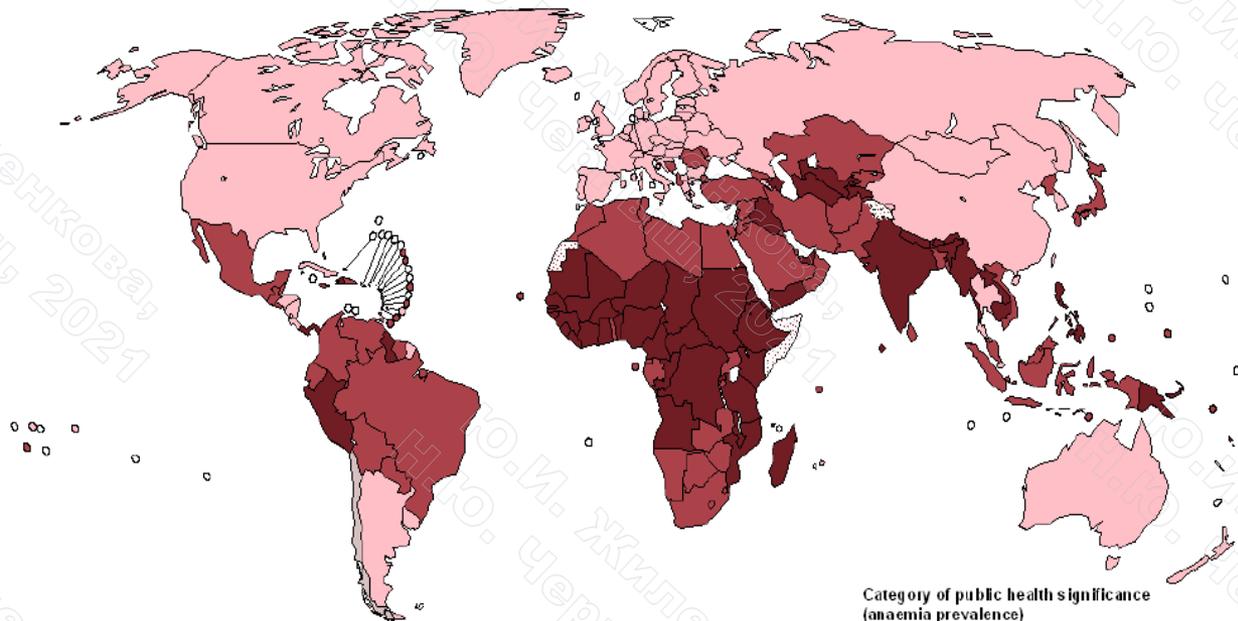
# АНЕМИИ — ЭТО ВСЕМИРНАЯ ПРОБЛЕМА

По данным ВОЗ, около 2 млрд. людей страдают анемиями



Micronutrient Malnutrition Unit  
Nutrition for Health and Development

**Anaemia as a public health problem by country:  
Non-pregnant women of reproductive age**



Source:  
de Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.  
WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

©WHO 2006. All rights reserved

Category of public health significance  
(anaemia prevalence)

- Normal (<5.0%)
- Mild (5.0-19.9%)
- Moderate (20.0-39.9%)
- Severe (≥40.0%)
- No Data

**АНЕМИЯ** — состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в единице объема крови

**Критерии ВОЗ для диагностики анемии:**

- У ♂ число Эр < 4,0 млн/мкл, Hb < 130 г/л, Ht < 39%
- У ♀ число Эр < 3,8 млн/мкл, Hb < 120 г/л, Ht < 36 %

**У беременных:**

- Hb < 110 г/л в I и III триместре (Ht < 33%),
- Hb < 105 г/л — во II триместре (гемодиллюция)

**Дети:**

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

# Классификация анемий по эритроцитарным индексам была предложена

Максвеллом Винтробом еще в 1934 году: «Wintrobe MM. Anemia: classification and treatment on the basis of differences in the average volume and hemoglobin content of red corpuscles». Arch Intern Med, 1934г.



«Я приучил себя всегда класть рядом карандаш и бумагу, когда ложился спать, потому что обнаружил, что интересные мысли могут посетить меня среди ночи. Если я не мог набросать их на бумаге, они ускользали от меня к следующему утру. Идея расчета Среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина (MCHC) пришла ко мне именно таким образом».

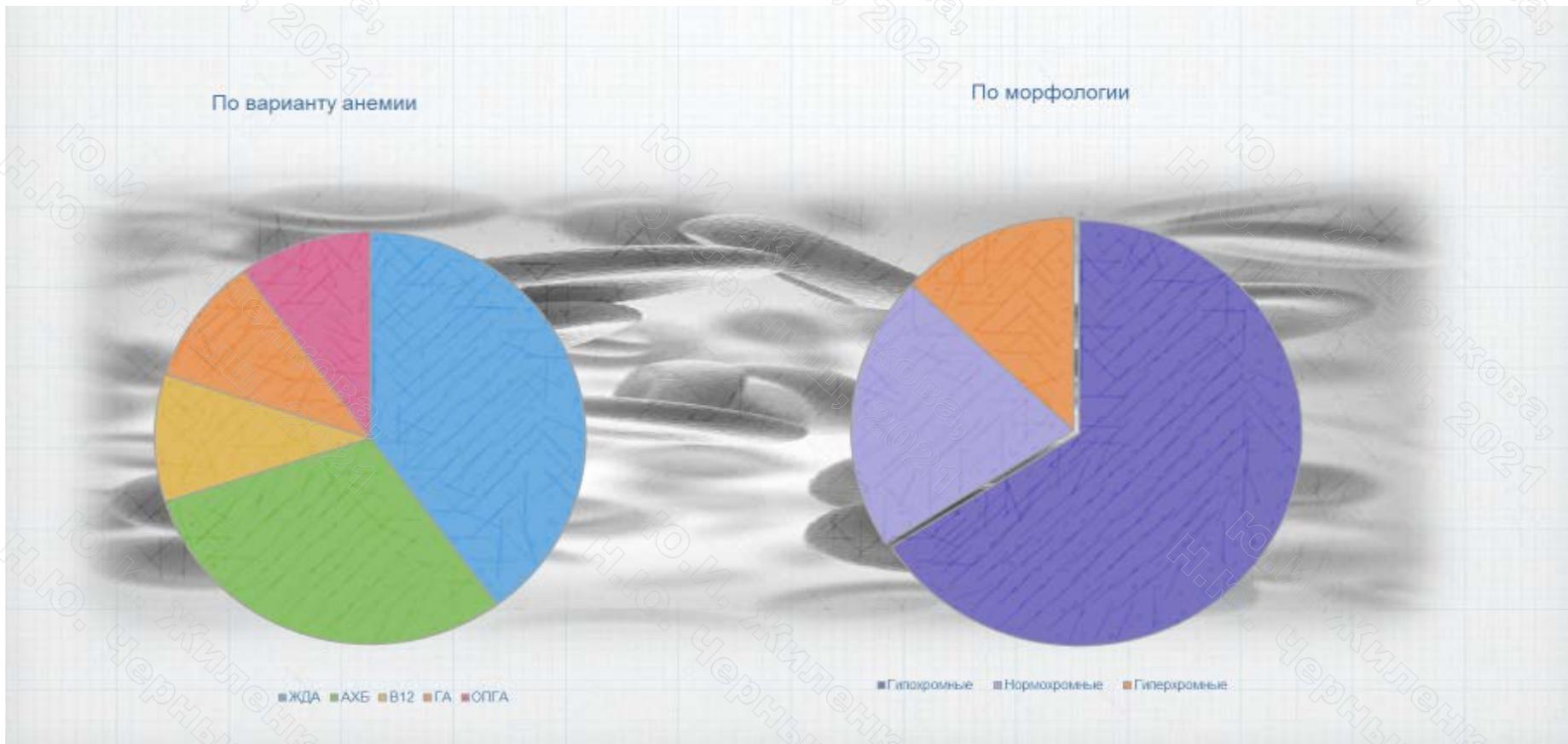
Цветовой показатель был предложен до этих индексов, когда еще не могли точно измерять гематокрит, а только гемоглобин и эритроциты: «The color-index of the red blood-corpuscles». Arch intern med, 1914 г.

Maxwell Myer Wintrobe (1901-1986)  
Максвелл Майер Винтроуб —  
австрийский врач, основоположник  
медицинской гематологии

# Морфологическая классификация анемий

<b>Микроцитарные гипохромные</b>	<b>Нормоцитарные нормохромные</b>	<b>Макроцитарные нормо- и гиперхромные</b>
<b><i>MCV</i> &lt; 80 фл</b> <b><i>MCH</i> &lt; 27 пг</b>	<i>MCV</i> норма <i>MCH</i> норма	<i>MCV</i> > 95 фл <i>MCH</i> > 31 пг
<ul style="list-style-type: none"><li>– ЖДА</li><li>– нарушение синтеза порфиринов и гема</li><li>– гемоглобинопатии</li><li>– АХЗ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– анемии хронических заболеваний (АХЗ)</li><li>– анемии при заболеваниях почек</li><li>– апластические анемии</li><li>– острые лейкозы</li><li>– острые постгеморрагические анемии</li><li>– гемолитические анемии</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– В12 и фолиеводеф. анемия</li><li>– гемолитические анемии</li><li>– анемии при заболеваниях печени</li><li>– МДС</li></ul>

# Диаграмма по распространенности гипохромных анемий



**НО!**  
**ГИПОХРОМНАЯ АНЕМИЯ**  
**НЕ ВСЕГДА**  
**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ!!!**

Дифференциальный диагноз:

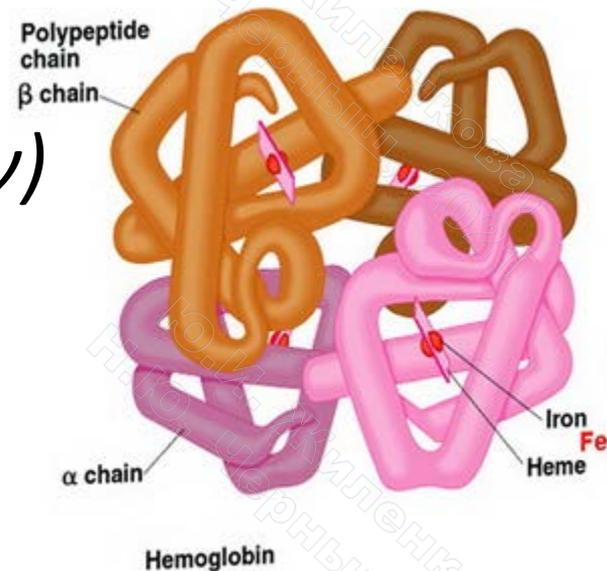
- Анемия хронических заболеваний (АХЗ)
- Сидеробластные анемии
- **Гемоглобинопатии**

# Гемоглобинопатии (ГП)

- Наследственно обусловленные нарушения синтеза гемоглобина, приводящие к развитию синдромов анемии различной степени тяжести
- Клиническая картина: от бессимптомных форм до тяжелых гемолитических анемий
- Около 5-7% населения Земли имеет носительство клинически значимого варианта ГП  
World Health Organization, Sickle Cell Disease and Other Haemoglobin Disorders, Jan 2011
- ГП распространены в странах Африки, Азии и бассейна Средиземного моря, среди ближайших соседей — Азербайджан, Таджикистан, Узбекистан
- Глобальная миграция привела к распространению глобиновых аномалий по всему миру [Williams T.N., Weatherall D., 2012]

# Гемоглобин

- Это сложный белок, состоящий из белковой части и простетической группы (гем)
- Белковая часть состоит из двух типов белковых цепей:
  - $\alpha$ -глобиновые ( $\alpha$  или  $\zeta$ );
  - $\beta$ -глобиновые ( $\beta$  или  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $^G\gamma$ ,  $^A\gamma$ )



Hb Gower 1

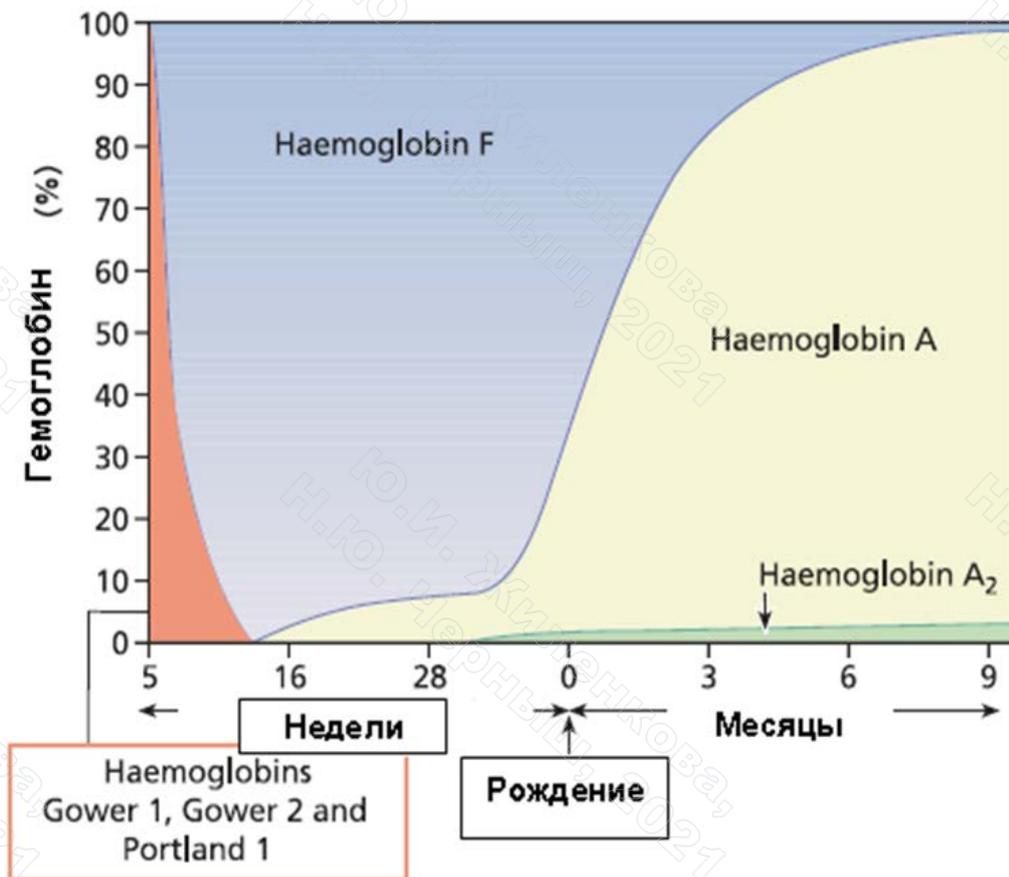
( $\zeta 2 \epsilon 2$ )

Gower 2

( $\alpha 2 \epsilon 2$ )

Portland

( $\zeta 2 \gamma 2$ )



HbA

( $\alpha 2 \beta 2$ )

HbA<sub>2</sub>

( $\alpha 2 \delta 2$ )

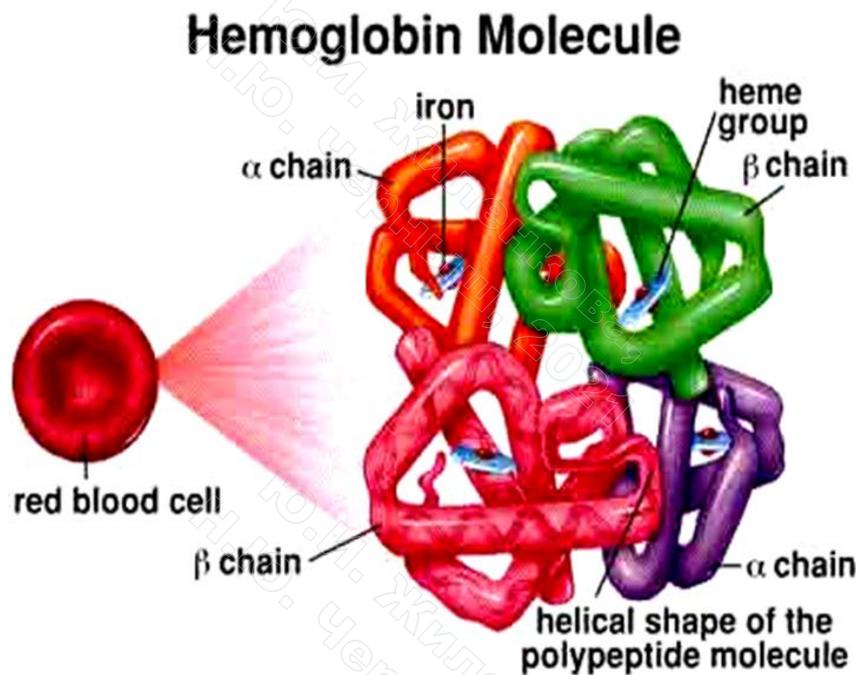
HbF

( $\alpha 2 \gamma 2$ )

У детей в годовалом возрасте устанавливается стабильное соотношение гемоглобинов:

**HbA 97-98%, HbA<sub>2</sub> 2-3% и HbF 0-1%**

[Mercadanti M., Romero A., Lippi G., 2011; Giordano P.C., 2012]



**Снижение синтеза  
α- или β- цепей**

**Синтез аномальных  
цепей**

**Количественные ГП:**

**Талассемии:**

-α - ↓ α-цепи

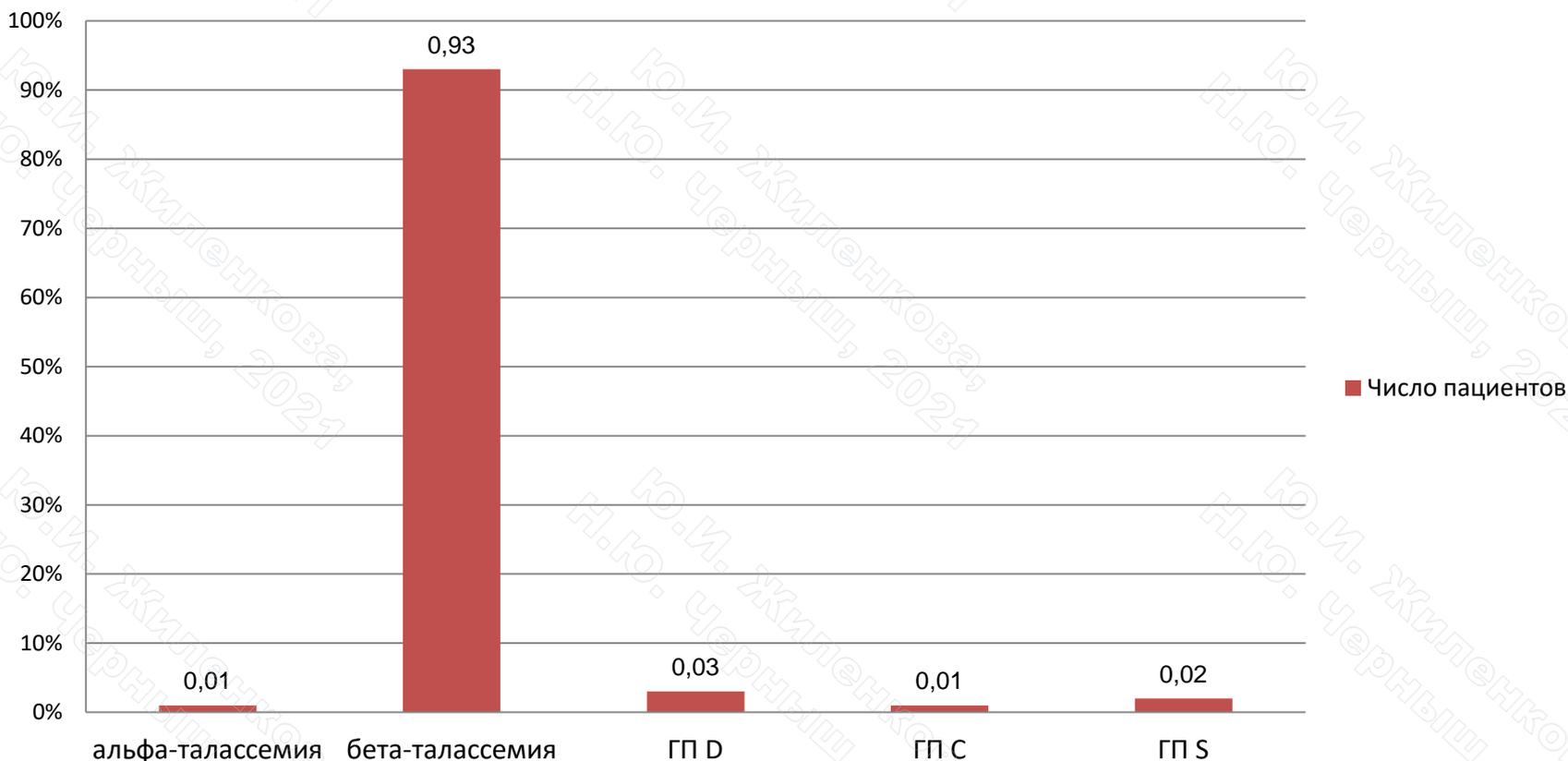
-β- ↓ β-цепи

**Качественные ГП:**

**Гемоглобинопатии D, S,  
E, C и др.**

# Наиболее тяжелая и распространенная форма ГП — бета-талассемия

Варианты ГП, встречающиеся в СЗРФ



# Количественные гемоглинопатии



# Талассемии («thalassa» — «море»)

- **Альфа-талассемия** — результат недостаточного образования альфа-глобиновых цепей
- **Бета-талассемия** — результат недостаточного синтеза бета-глобиновых цепей
- \* при сочетании альфа- и бета талассемии клинические проявления смягчаются
- Генетическое заболевание, возникает при повреждении генов гемоглобина и **тяжесть заболевания зависит от глубины поломки генов**
- У здорового человека:
  - четыре альфа-глобиновых гена по два на каждой 16-й хромосоме ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ )
  - два бета-глобиновых гена на 11 хромосоме ( $\beta/\beta$ )

# Классификация талассемий

Синдром	Мутация	Лабораторные изменения
<b><math>\alpha</math>-талассемия</b>		
$\alpha$ -талассемия «тихое носительство»	$-\alpha/\alpha\alpha$	Hb H м/б при рождении 1-2%
$\alpha$ -талассемия (малая)	$-\alpha/-\alpha$ $--/\alpha\alpha$	Анемия легк. степ., микроцитоз, гипохромия Hb H м/б при рождении 4-6%
Гемоглобинопатия H ( $\alpha$ -талассемия промежуточная)	$--/-\alpha$ $--/\alpha\alpha$	Анемия средн. и тяж, Микроцитоз, гипохромия, Hb H
Гомозиготная $\alpha$ - талассемия	$--/--$	Тяжелая форма, умирают при рождении
<b><math>\beta</math>-талассемия</b>		
$\beta$ -талассемия малая	$\beta^+$ или $\beta^0$	Анемия легк. степ., микроцитоз, гипохромия, Hb A <sub>2</sub> ↑ и/или Hb F ↑
$\beta$ -талассемия промежуточная	$\beta^+/\beta^+$ $\beta^+/\beta^0$	Промежуточная форма
$\beta$ -талассемия большая (анемия Кули)	$\beta^0/\beta^0$	Тяжелая анемия, Hb A отсутствует или ↓↓, Hb F >50%

# Проявления талассемии

- **Анемия** — результат неэффективного образования гемоглобина в костном мозге и сокращения продолжительности жизни эритроцитов
- В тяжелых случаях анемия настолько выражена, что необходимо постоянно проводить переливания донорских эритроцитов

# Проявления талассемии

- **Перегрузка железом** — патологическое накопление железа в различных органах и тканях (из-за повышенного разрушения и всасывания железа)
- Накопленное железо повреждает печень, сердце и эндокринные железы
- Миокардиты, цирроз, СД, гипотиреоз, гипогонадизм
- Требуется хелаторная терапия

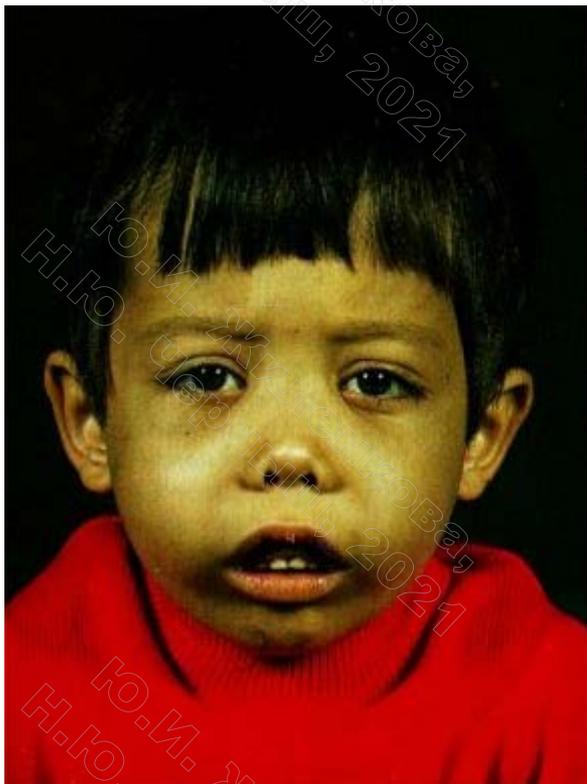
# Проявления талассемии

- **Спленомегалия** — различной выраженности
- Увеличивается в размерах за счет участия в кроветворении
- Спленомегалия приводит к снижению эффективности проводимых трансфузий эритроцитов, к снижению численности других клеток периферической крови (гиперспленизм)
- При резком выраженном увеличении селезенки появляется высокий риск разрыва селезенки

# Проявления талассемии

- **Расширение участков кроветворения в костном мозге — деформация костей**
- **Экстрамедуллярные очаги кроветворения — псевдоопухоли, спленомегалия**
- **Формируются при неадекватном лечении, недостаточных трансфузиях при тяжелых формах**

# Клинические формы талассемий



# **β-талассемия большая форма** **(*thalassemia major*, анемия Кули)**

- У новорожденного признаков анемии не наблюдают
- В течение первых месяцев жизни у ребенка происходит смена типа гемоглобина и развивается тяжелая гемолитическая анемия
- Спленомегалия, неэффективный эритропоэз, изменения костей
- Гемоглобин без трансфузий не выше 70 г/л
- Перегрузка железом
- *HbF* значительно увеличен (>50%) при полном отсутствии *Hb A*
- Без лечения погибают в возрасте 3-12 лет

# Промежуточная форма $\beta$ -талассемии (*thalassemia intermedia*)

- Гомозиготы ( $\beta^0\beta^+$ ) или гетерозиготы
- 5-10% всех пациентов с  $\beta$ -талассемией
- Клинические проявления появляются в более позднем, чем при болезни Кули, возрасте, и менее выражены
- *Hb* 70-95 г/л
- В трансфузиях нуждаются реже
- Перегрузка железом менее выражена
- *HbF* составляет порядка 10-50%

# Малая форма $\beta$ -талассемии (*thalassemia minor, $\beta$ -trait*)

- Эритроцитоз на фоне субнормальных цифр гемоглобина (90-130 г/л)
- Анемия связана преимущественно не с гемолизом, а с нарушением синтеза гемоглобина
- Есть склонность к перегрузке железом, но может быть и дефицит железа (у детей)
- $HbA_2$  и/или  $F$  > до 10%
- **Часто ошибочно ставится диагноз ЖДА!!!**
- **Считается бессимптомной формой, а пациенты рассматриваются как здоровые носители**

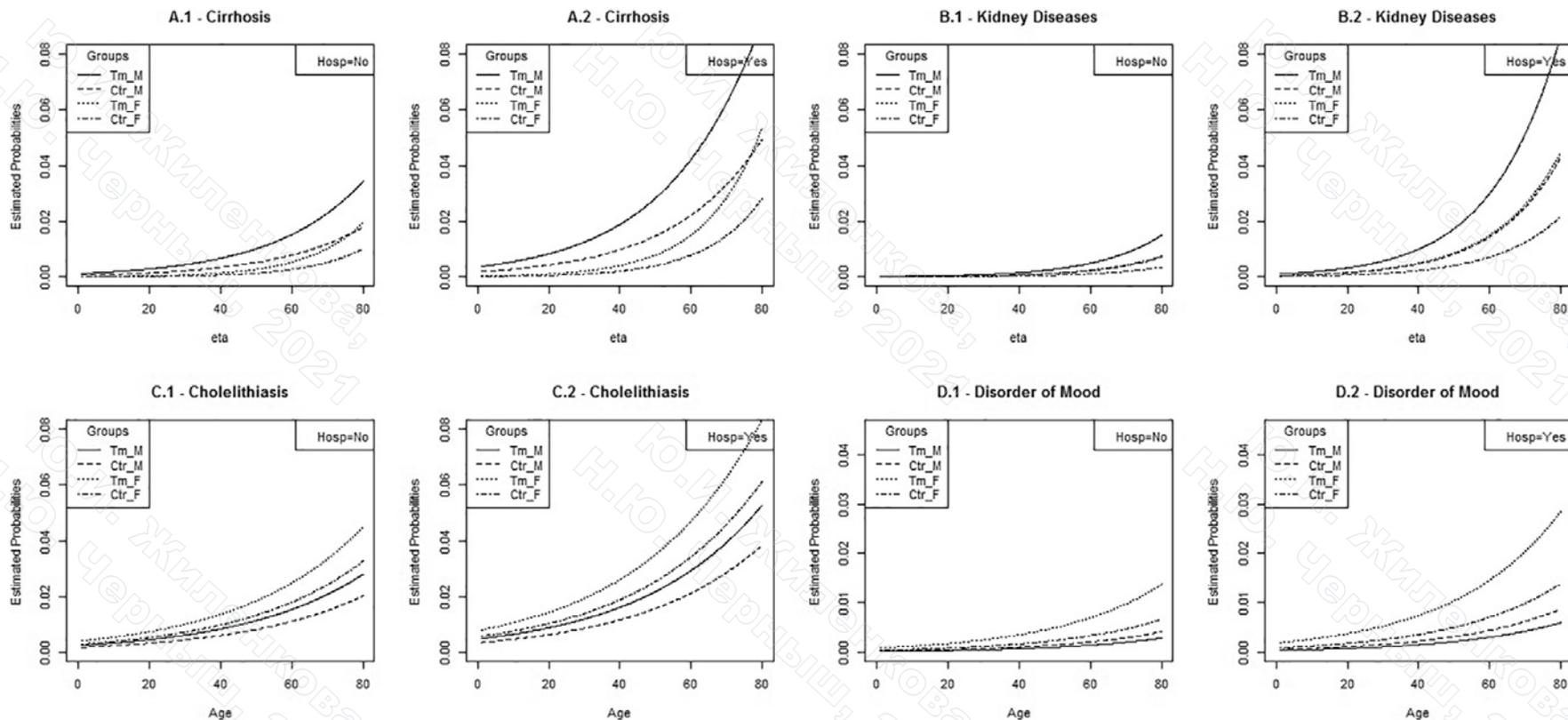
# ОДНАКО!

## Малая форма $\beta$ -талассемии — может быть фактором риска

- Анемия является независимым фактором риска осложнений многих заболеваний
- Вторичный эритроцитоз (иногда до 7 млн) — риск тромбозов
- Перегрузка железом — влияние на печень, почки

# Исследование с 26000 пациентов: 4943 Тм/21063 контроль

Graffeo L, Vitrano A et al  $\beta$ -Thalassemia heterozygote state detrimentally affects health expectation.  
Eur J Intern Med. 2018 Aug;54:76-80



# **$\alpha$ -талассемия**

- **Гомозиготная  $\alpha$ -талассемия** — свободный  $\gamma$ -глобин образует тетрамеры, называемые гемоглобином Барта (HbBart's) с очень высоким сродством к кислороду
- Новорожденные обычно рождаются мёртвыми или умирают в первые часы
- Встречается в основном в Ю-В Азии

# **α-талассемия**

- **H-гемоглинопатия** — при утрате трёх α-глобиновых генов
- Гемоглобин H — β-тетрамер, образующиеся при избытке β-цепей
- *Hb H* преципитирует в основном в зрелых эритроцитах, что сопровождается гемолитической анемией и нарушением эритропоэза
- *Hb* от 30 до 100 г/л
- Соответствует *thalassemia intermedia*

# **α-талассемия**

- **Малая α-талассемия** — потеря 2 α-глобиновых генов. Клинические проявления сходны с малой бета-талассемией.
- **«Немая» форма** — при утрате одного из четырех α-глобиновых генов. Образование α-цепи лишь незначительно снижено, клинических проявлений не наблюдается; размер эритроцитов, содержание гемоглобина A2 и F нормальны.

# Качественные гемоглинопатии



# Серповидноклеточная анемия

- Замена глутаминовой кислоты на валин в положении 6  $\beta$ -цепи (*HbS*)
- Изменение свойств *Hb* — кристаллизация в виде серпов — в ПК серповидные эритроциты
- Гипохромная анемия, гемолиз, выраженные клинические проявления:
  - У гомозигот — с рождения
  - У гетерозигот — при изменении  $pO_2$

# Гемоглобинопатия С

- Замена глутаминовой кислоты (*HbA*) на лизин в 6-м положении  $\beta$ -цепи (*HbC*)
- Заболевание возникает лишь у гомозигот (*CC*)  
Гетерозиготы (*AC*) являются практически здоровыми людьми
- Гомозиготы: легкая гемолитическая анемия со спленомегалией, умеренной желтухой и билирубинемией, повышенным выделением уробилиногена и нормобластной гиперплазией костного мозга
- *HbC* составляет примерно 100%, *HbA* отсутствует, содержание *HbF* обычно в пределах нормы или слегка повышено (2-7%)

# Гемоглобинопатия D

- Распространены в основном в Индии
- У гомозигот по *HbD* признаков анемии и гемолиза нет, эритроцитарные индексы в норме, но многие эритроциты имеют мишеневидную форму, содержание *HbD* достигает 100%
- Гетерозиготы являются здоровыми людьми, содержание *HbD* у них составляет 40-50%.
- Компаунды (сочетание различных аллелей) по *HbD Punjab* и  $\beta$ -талассемии имеют выраженные клинические проявления

# Гемоглобинопатия E

- Замена глутаминовой кислоты (*HbA*) на лизин в 26-м положении  $\beta$ -цепи (*HbE*)
- Наиболее распространен в Ю-В Азии
- Гетерозиготное носительство (*Hb AE*) не сопровождается клиническими проявлениями
- У гомозигот (*Hb EE*) обычно отмечается легкая гемолитическая анемия с выраженной мишеневидностью эритроцитов и увеличением размеров селезенки. Иногда наблюдают умеренный эритроцитоз
- Двойное гетерозиготное состояние *Hb E/\beta*-талассемия — тяжелая форма, напоминающая промежуточную или большую талассемию

# Лабораторные методы исследования



# Методы исследования

## 1. Гематологические

(оценка морфологии эритроцитов)

## 2. Биохимические

## 3. Фракции гемоглобина

(подтверждающий метод)

## 4. Молекулярно-генетический анализа

(поиск мутаций глобиновых генов)

# 1. Гематологические методы

1. Микроцитарная гипохромная анемия:

$MCV < 80$  фл,  $MCH < 27$  пг

2. В мазке ПК:

анизоцитоз

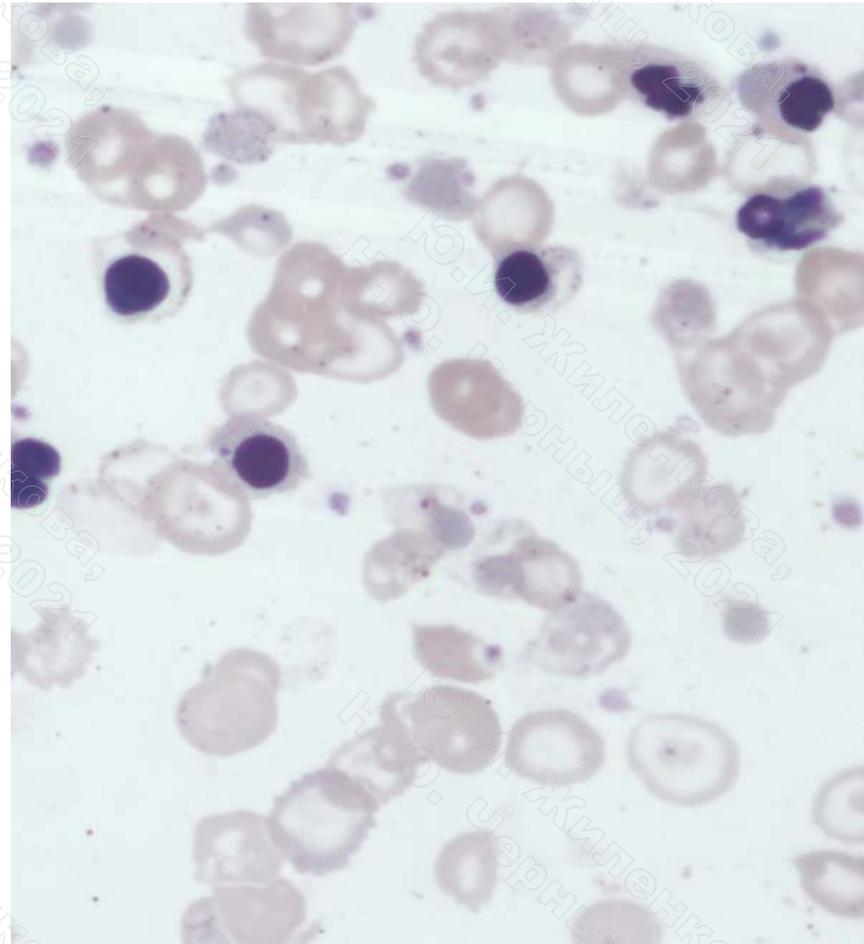
пойкилоцитоз (мишеневидные эритроциты)

**Позволяют только заподозрить диагноз!**

# Thalassemia major/intermedia

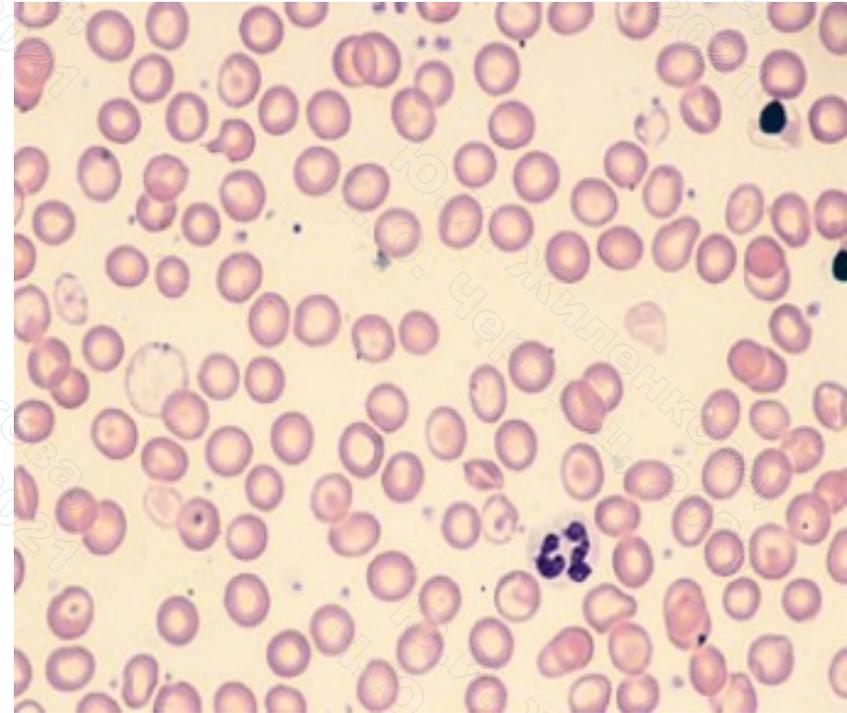
Большая и промежуточная формы — гемолитическая анемия:

- анемия средней/тяжелой ст.
- высокий ретикулоцитоз,
- нормобластоз (до 50-300 нормобластов на 100/лейкоцитов)
- много мишеневидных эритроцитов
- эритроциты снижены или в норме



# Thalassemia minor

- Выраженные микроцитоз и гипохромия
- Ретикулоциты N/ незначительно повышены
- Эритроцитоз (от 5 до 7 млн)
- Мишеневидные эритроциты



# Расчетные эритроцитарные индексы

– Менцера ( $M$ )= $MCV/RBC$

$M < 11,5$  → гетерозиготная талассемия

– Sirdah ( $Si$ )= $MCV-RBC-0,3 \times Hb$

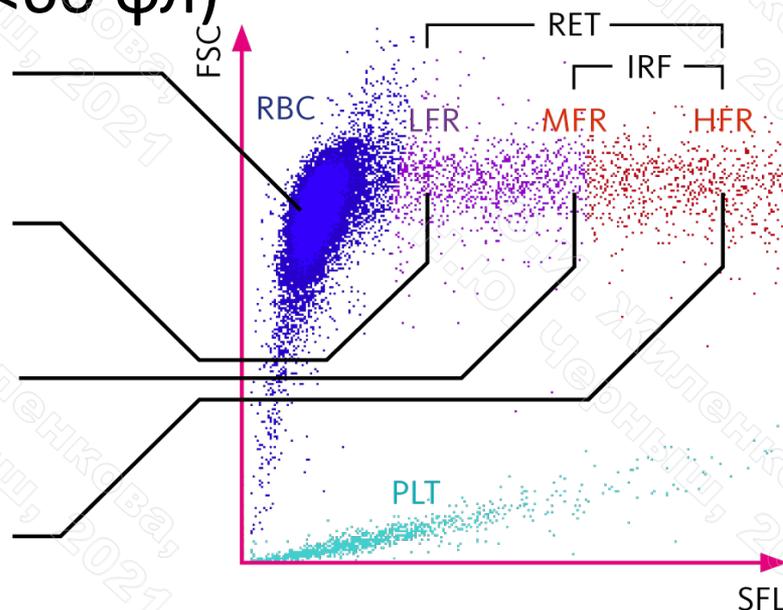
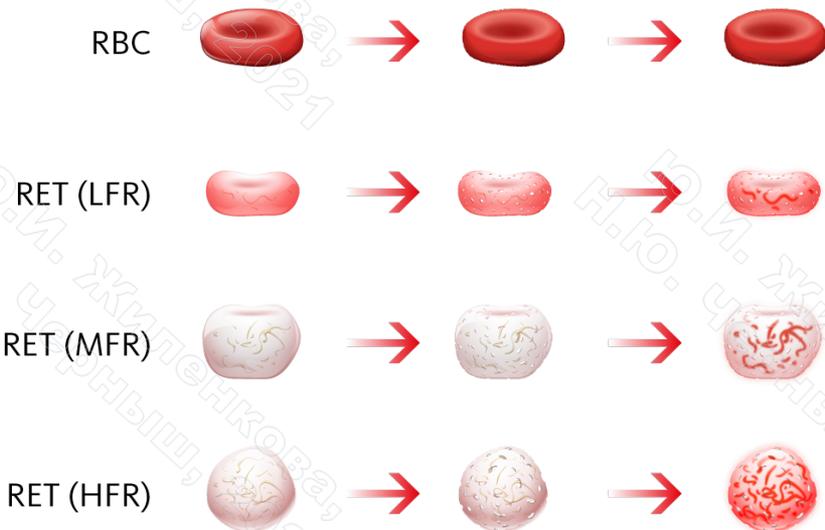
$Si < 25$  → гетерозиготная талассемия

# Новые диагностические параметры

- **RET%**, RET#
- IRF, HFR, MFR, LFR
- **Ret-He**, RBC-He, Delta-He
- **% Hypo-He**

(% гипохромных эритроцитов <17 пг)

- **% Micro** (% микроцитов <60 фл)



# Индекс Урречаги

MicroR% - HYP0-He% - RDW-CV%



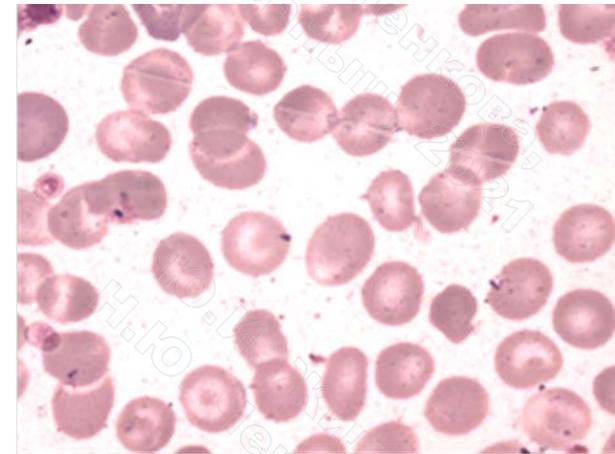
>-5

**Гетерозиготная талассемия**

# Качественные ГП

- Картина крови сходна с талассемией, но микроцитоз и гипохромия могут быть не так сильно выражены
- В периферической крови множество мишеневидных клеток, выраженный анизо- и пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация эритроцитов
- Иногда эритроцитоз

**Расчетные индексы не имеют высокой диагностической ценности для выявления качественных ГП**



## 2. Биохимические методы

Оценка функции:

- печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин и его фракции)
- почек (креатинин, мочевины)
- запасов железа (железо и ферритин сыворотки, трансферрин,  $sTfR$ )

# Изменение лабораторных показателей обмена железа

Состояние	Железо сыворотки	ОЖСС/ трансферрин	НТЖ	sTfR	Ферритин	Запасы железа
Норма	N	N	N	N	N	N
ЛДЖ Анемии нет	N/↓	↑	N/↓	N/↑	↓	↓
ЖДА	↓	↑	↓	↑	↓	↓
АХЗ	↓	↓	N	N	↑	N
Талассемия	N/↑	N/↓	N/↑	N/↑	N/↑	N/↑

# 3. Фракции гемоглобина

## 1. Электрофорез на носителе:

- агарозе (при кислой/щелочной рН)
- изоэлектрофокусирование

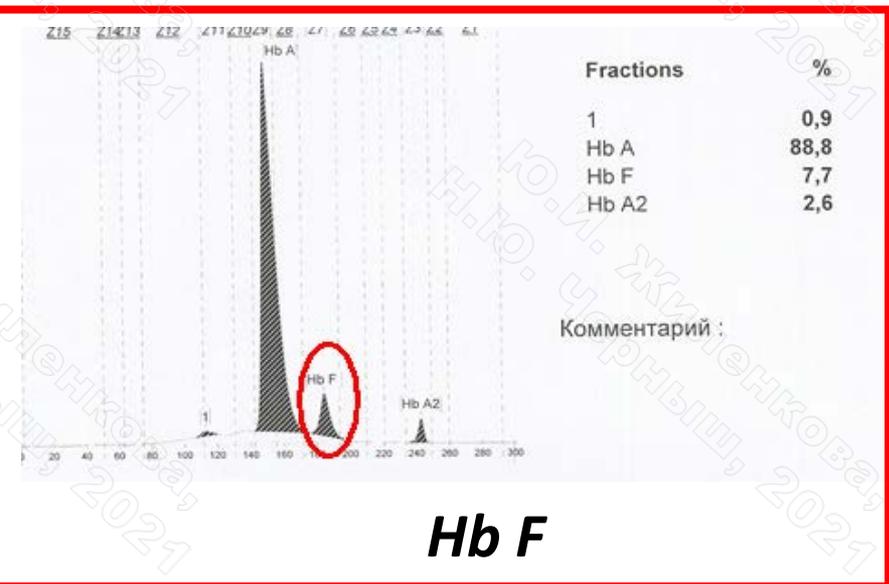
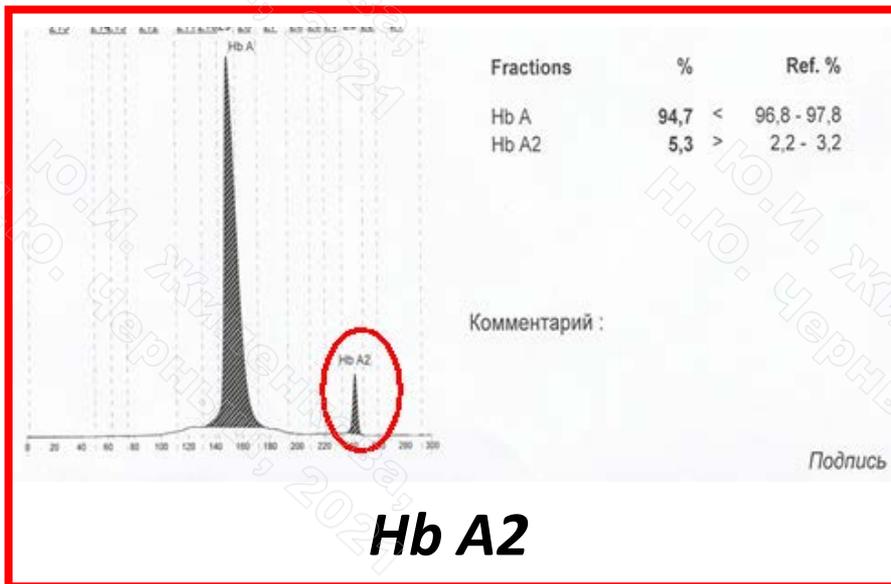
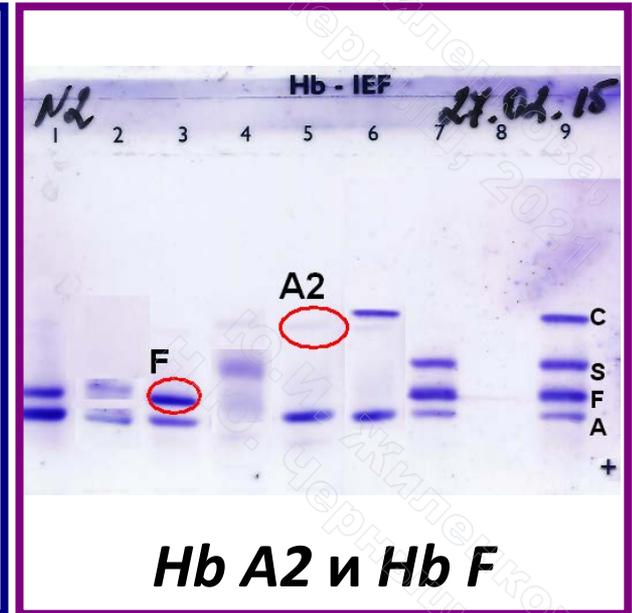
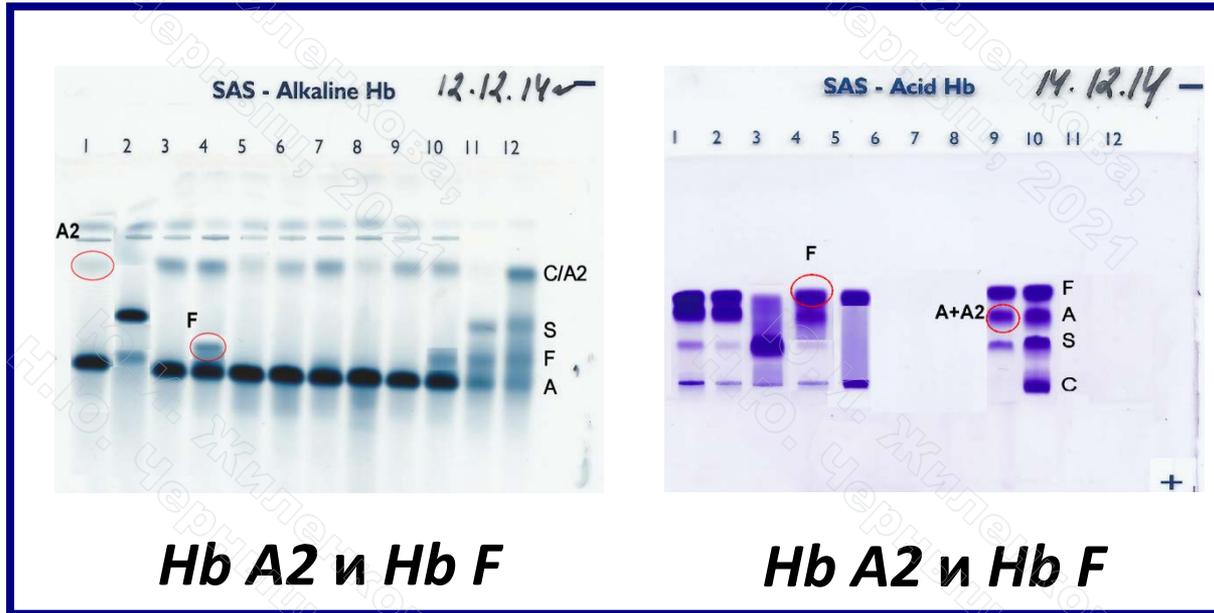
## 2. Капиллярный электрофорез

## 3. ВЭЖХ

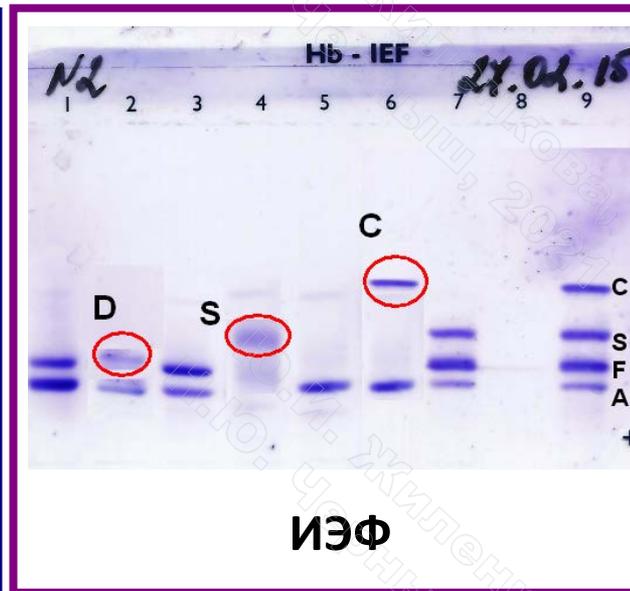
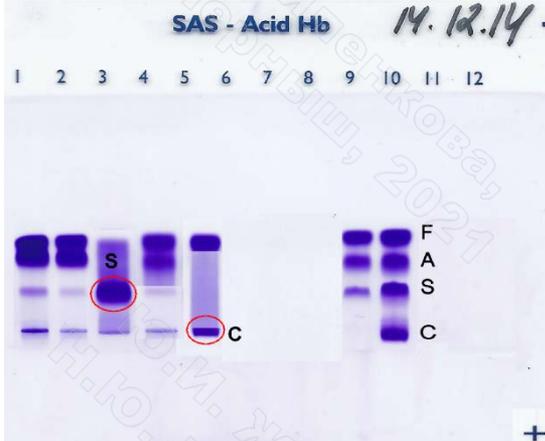
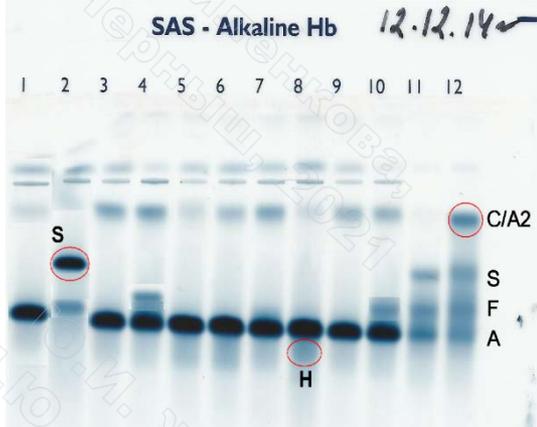
# Соотношение фракций гемоглобина при талассемиях

Форма талассемии	<i>HbF</i> , %	<i>HbA2</i> , %
Бета-талассемия		
Малая	1-10%	>3,5%
Промежуточная	10-50%	>3,5%
Большая	>50%	<3,5%
Альфа-талассемия		
Малая (носит-во)	0-1%	2-3%
ГП Н	0-1%	<2% ( <i>Hb H</i> )

# Диагностика $\beta$ -талассемии



# Диагностика качественных ГП



ЭФ на агарозе в щелочных и кислых условиях

ИЭФ

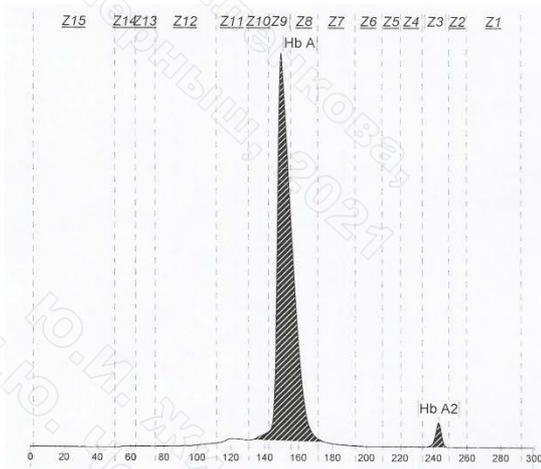


Фракции Hb с аномальной подвижностью (КЭФ)

# Электрофорез на агарозе

- Недостаточная чувствительность для выявления малых форм талассемии и небольших количеств аномальных гемоглобинов
- Требуется проведение нескольких этапов для выявления некоторых аномальных гемоглобинов (например, в щелочных условиях невозможно дифференцировать Hb S, D, C, E — для их идентификации используют «кислые» условия)
- ИЭФ более удобен в использовании, так как все фракции обладают различной подвижностью. Однако, значимых преимуществ перед электрофорезом в кислых и щелочных условиях не имеет

# Разделение фракций гемоглобина

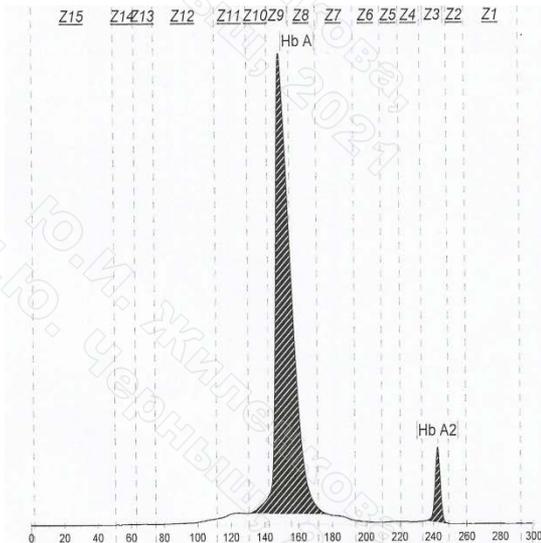


Fractions	%	Ref. %
Hb A	97,4	96,8 - 97,8
Hb A2	2,6	2,2 - 3,2

Комментарий :

Подпись

Нормальное соотношение фракций гемоглобина

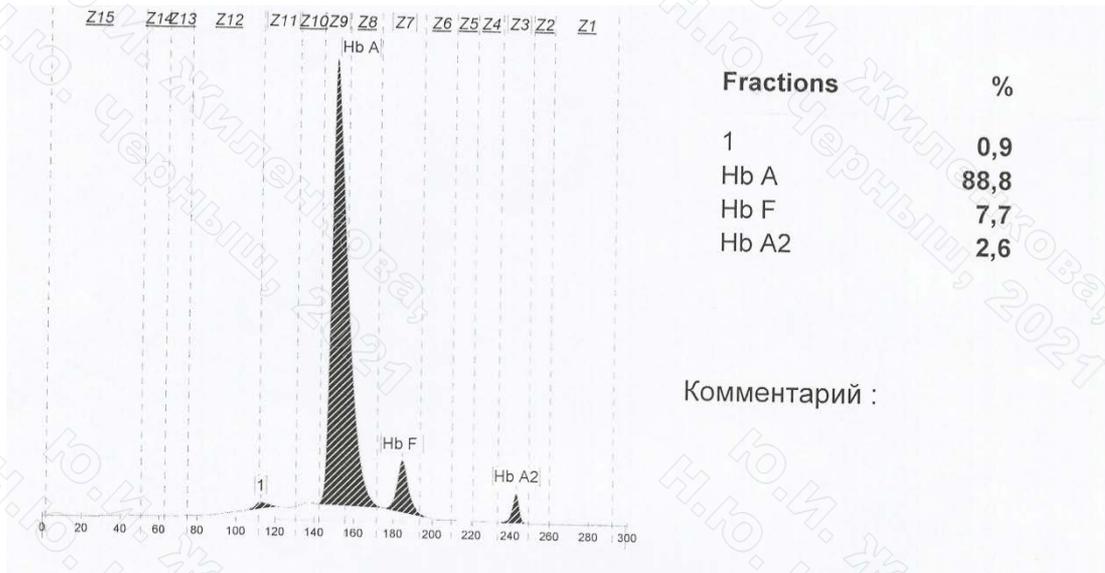


Fractions	%	Ref. %
Hb A	94,7 <	96,8 - 97,8
Hb A2	5,3 >	2,2 - 3,2

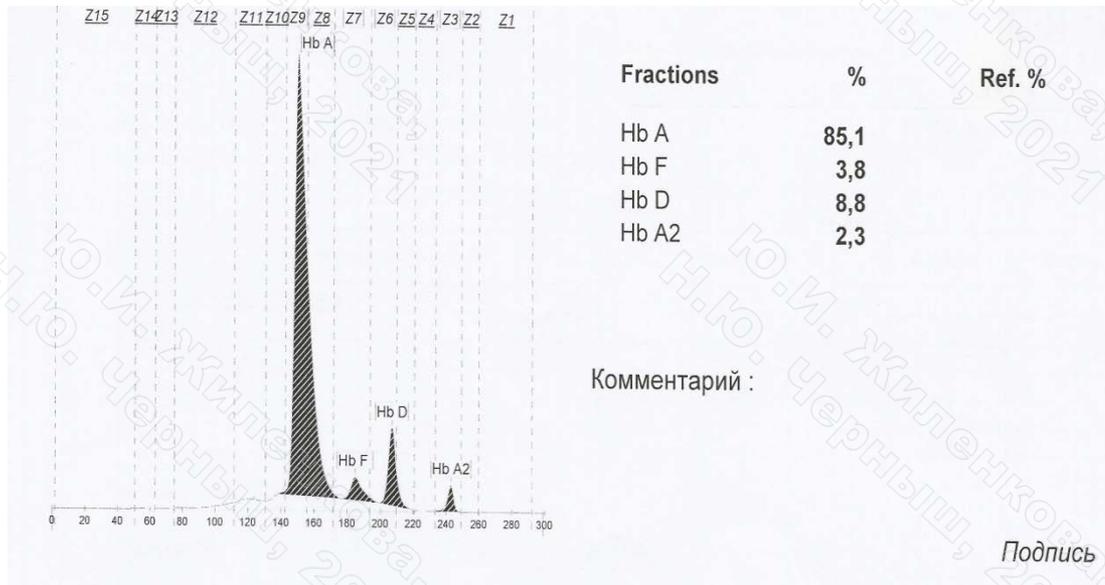
Комментарий :

Подпись

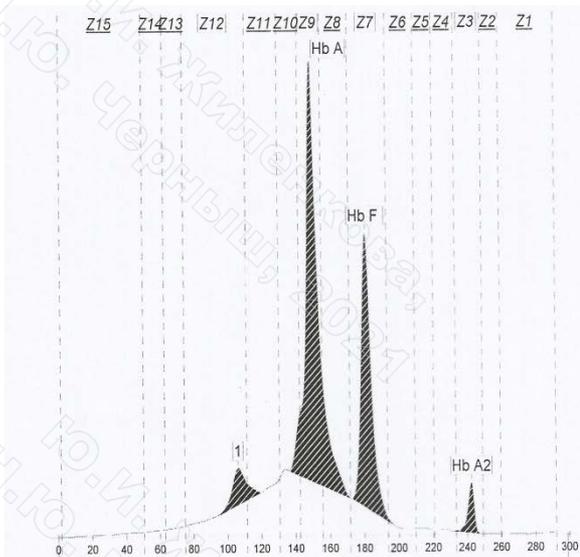
Малая форма бета-талассемии



Малая форма  
бета-талассемии ( $\uparrow F$ )



Бета-талассемия +  
гемоглинопатия D

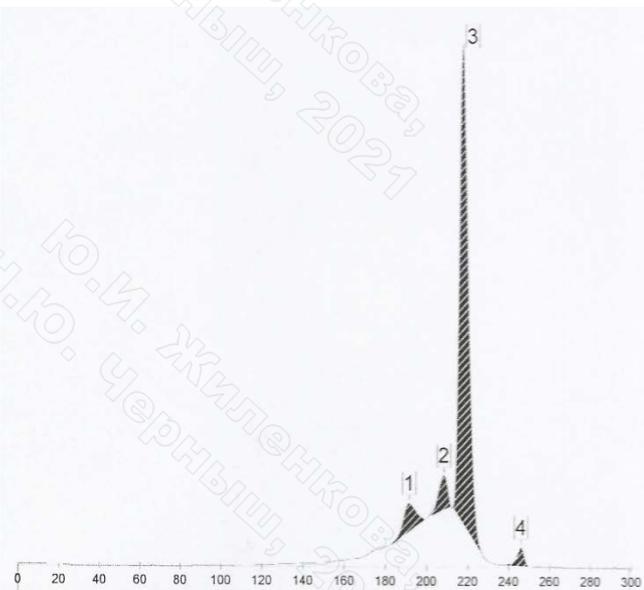


Fractions	%	Ref. %
1	6,1	
Hb A	59,4	
Hb F	30,9	
Hb A2	3,6	

Комментарий :

Подпись

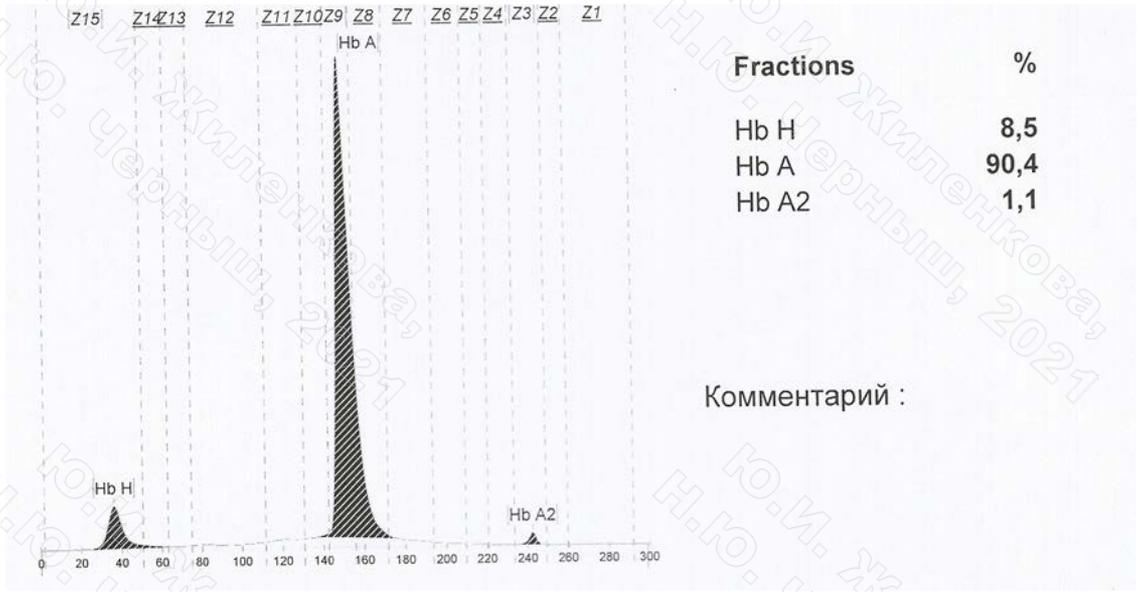
Большая форма  
бета-талассемии



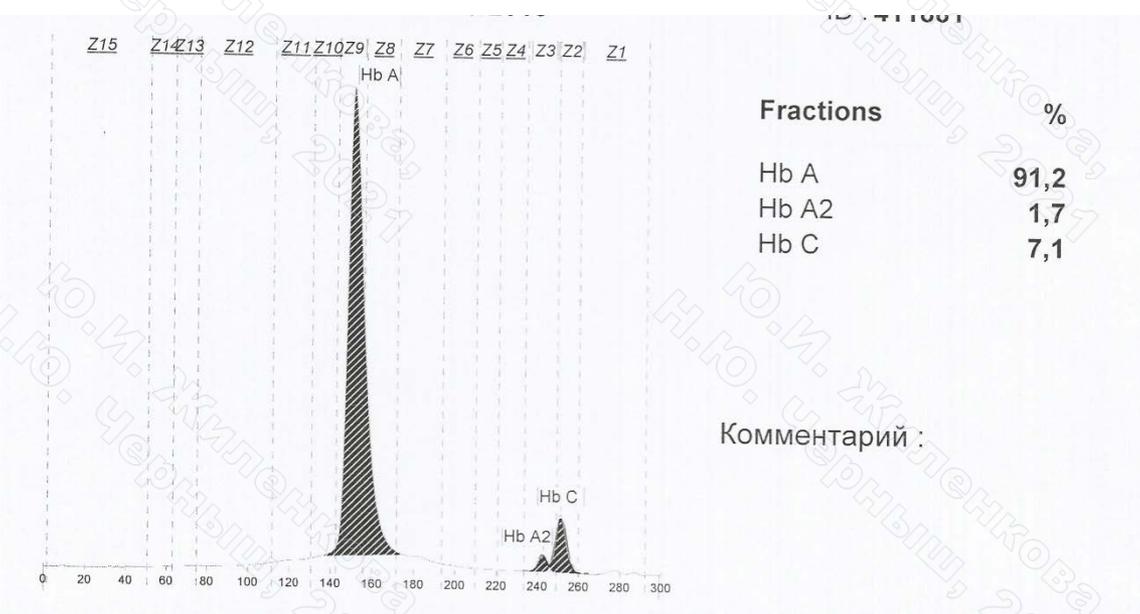
Fractions	%	
1 Hb F	7,6	} 11,9%
2 Hb S	4,3	
3 Hb A <sub>2</sub>	85,1	
4 Hb A <sub>2</sub>	3,0	

Комментарий :

Серповидно-  
клеточная анемия



# Гемоглобинопатия Н

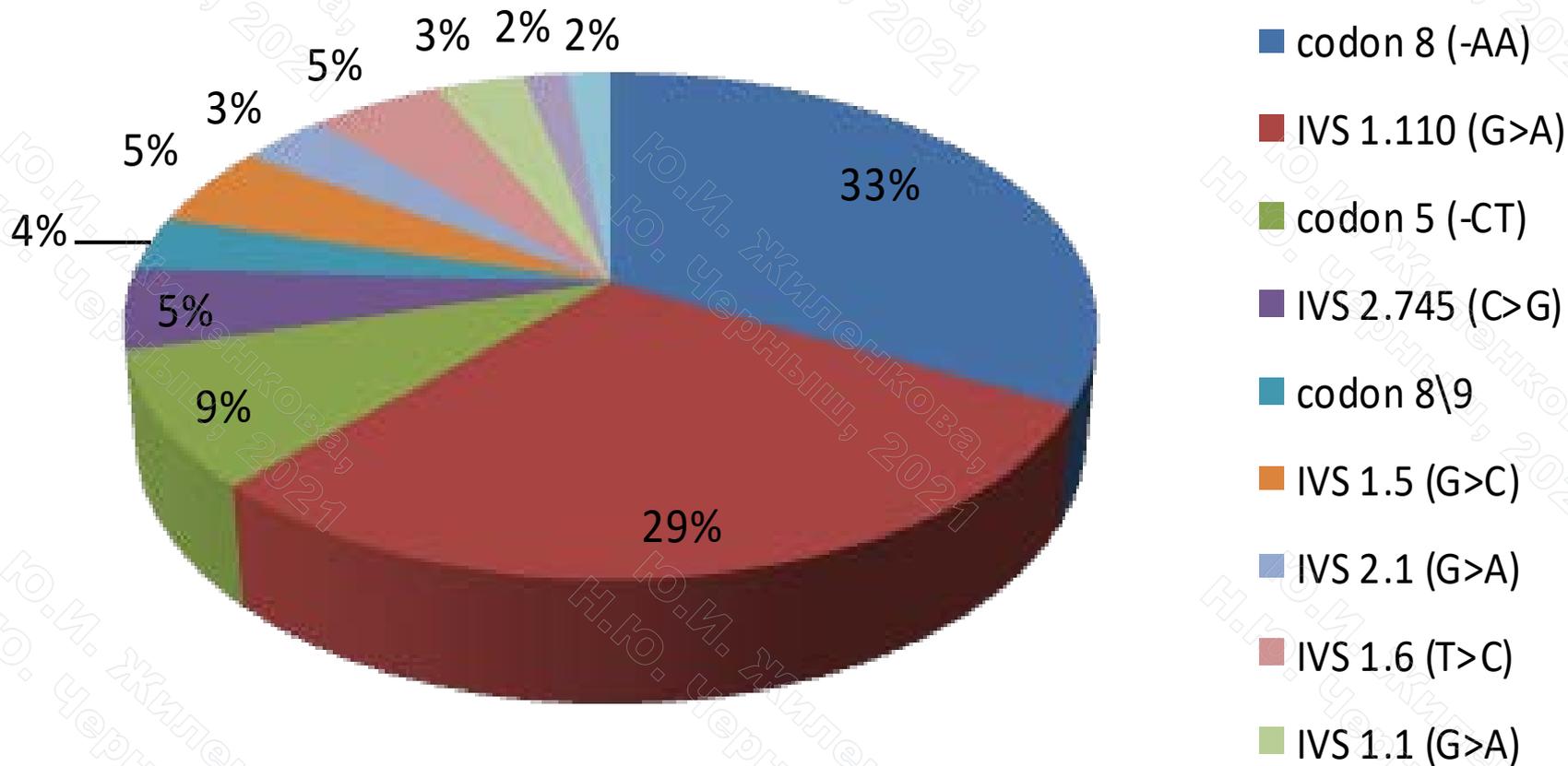


# Гемоглобинопатия С

# Молекулярно-генетические исследования

- Исследование альфа- и бета-глобиновых генов
- В большинстве случаев не является принципиальным для диагностики ГП (кроме малой альфа-талассемии)
- Требуется для медико-генетического консультирования и установления факта носительства, а также для прогноза у новорожденных

# Спектр мутаций β-глобинового гена



# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Пациент В., мужчина, 20 лет, русский, при прохождении планового обследования в Военном комиссариате был направлен к гематологу в связи с выявленными в гемограмме изменениями:

- Эритроцитоз
- Микроцитоз
- Гипохромия
- *Hb* 126 г/л

- На момент осмотра у гематолога жалоб не предъявлял, считал себя здоровым. В анамнезе: среди ближайших родственников у матери в возрасте 20 лет была железодефицитная анемия.
- При объективном осмотре: кожа и видимые слизистые обычной окраски и влажности, без геморрагий. Пульс ритмичный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Отеков нет.

- Результаты лабораторного обследования подтвердили наличие микроцитоза и гипохромии с сопутствующим эритроцитозом:
- $Hb$  123 г/л,  $RBC$   $6,7 \times 10^{12}/л$ ,  $MCV$  52,7 фл,  $MCH$  18 пг,  $Rt$  1,5%
- Расчет эритроцитарных индексов  $M$  (7,9) и  $Si$  (10) позволил отнести пациента в группу с высокой вероятностью носительства ГП

- Исследование показателей обмена железа позволило исключить ЖДА
- Небольшая гипербилирубинемия (общий билирубин — 23 мкмоль/л при норме до 20,5 мкмоль/л)
- *HbA2* (8,6%) и *HbF* (2,8%), что характерно для **малой формы  $\beta$ -талассемии**
- Проведенный молекулярно-генетический анализ позволил выявить у пациента мутацию  $\beta$ -глобинового гена IVS 1.110 (G>A)

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

- Пациент Б., 14 лет, мальчик, азербайджанского происхождения, был направлен к гематологу для установления причины анемии.
- На момент осмотра: предъявлял жалобы на слабость, утомляемость, сонливость. Считает себя больным около полугода, когда стал отмечать снижение работоспособности, физической активности.
- При объективном осмотре: кожа и видимые слизистые бледные, без геморрагий. Отмечались легкие признаки сидеропении (нарушение роста ногтей, сухость кожи, атрофия сосочков языка, заеды в углах рта). Печень и селезенка не пальпируются.

- В ОАК: анемия легкой степени тяжести с выраженным микроцитозом, гипохромией и сопутствующим эритроцитозом:

*Hb* 102 г/л

*RBC*  $6,02 \times 10^{12}/л$

*MCV* 54,5 фл, *MCH* 16,9 пг

*Rt* 1,04%

Лейкоцитарная формула без особенностей

- Исследование показателей обмена железа позволило подтвердить наличие дефицита железа: **СЖ 8,8 мкмоль/л, СФ 7,22 нг/мл**

- На основании эритроцитарных параметров были рассчитаны индексы  $M (9,1)$  и  $Si (17,9)$ , которые указывали на высокую вероятность носительства ГП и, несмотря на подтвержденный дефицит железа, стали поводом для проведения у него ЭФ гемоглобина
- ЭФ: **увеличение** фракции  $HbA2$  до 5,9% (при норме до 3,2%)
- Полученные данные позволили выявить у пациента сочетание ЖДА и  $\beta$ -талассемии

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3 ЖДА

Пациент 12 лет

## ЛЕЙКОЦИТЫ

Пар.	Данн	LL	UL	Ед.
WBC	6.64			10 <sup>3</sup> /uL

5-DIFF АНАЛИЗ		LL	UL	Ед.
NEUT%	71.2			%
LYMPH%	16.4			%
MONO%	9.2			%
EO%	2.7			%
BASO%	0.5			%
NEUT#	4.73			10 <sup>3</sup> /uL
LYMPH#	1.09			10 <sup>3</sup> /uL
MONO#	0.61			10 <sup>3</sup> /uL
EO#	0.18			10 <sup>3</sup> /uL
BASO#	0.03			10 <sup>3</sup> /uL

АКТИВИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ.		Ед.
RE-LYMP%		%
RE-LYMP#		10 <sup>3</sup> /uL

ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ		UL	Ед.
AS-LYMP%		%	
AS-LYMP#		10 <sup>3</sup> /uL	

НЕЗРЕЛЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ		UL	Ед.
IG%	0.9		%
IG#	0.06		10 <sup>3</sup> /uL

СЕГМЕНТАЦИЯ ЯДРА / ЗЕРНИСТОСТЬ		UL	Ед.
NEUT-GI		SI	

АКТИВАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ		UL	Ед.
NEUT-RI		FI	

## ЭРИТРОЦИТЫ

Пар.	Данн	LL	UL	Ед.
RBC	5.81 +			10 <sup>12</sup> /L
HGB	114			g/L
HCT	39.9			%
MCHC	286 -			g/L
MCV	68.7 -			fL
MCH	19.6 -			pg

МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ		UL	Ед.
MacroR	3.5		%
HYPER-He	0.2		%
MicroR	32.3		%
HYPO-He	25.5		%

ЯДРОСОДЕРЖАЩИЕ ЭРИТРОЦИТЫ		Реф.знач.
NRBC%	0.0	/100WBC 0.0-0.5
NRBC#	0.00	10 <sup>3</sup> /uL 0.00-0.03

РЕТИКУЛОЦИТЫ		LL	UL	Ед.
RET%	1.91			%
RET#	111.0			10 <sup>9</sup> /L

НЕЗРЕЛЫЕ РЕТИКУЛОЦИТЫ		UL	Ед.
IRF	31.3		%

ГЕМОГЛОБИН В РЕТИКУЛОЦИТЕ		Ед.
RET-He	21.1	pg

ДЕЛЬТА-ГЕМОГЛОБИН		Ед.	Реф.знач.
Delta-He	1.9	pg	1.7-4.4

ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ		Реф.знач.
FRC%	2.28 *	% 0.00-0.45

## ТРОМБОЦИТЫ

МЕТОДЫ ПОДСЧЁТА ТРОМБОЦИТОВ		Ед.
PLT &F	179	10 <sup>3</sup> /uL
PLT-O	175	10 <sup>3</sup> /uL
PLT-I	179	10 <sup>3</sup> /uL

СРЕДНИЙ ОБЪЁМ ТРОМБОЦИТА		Ед.
MPV	9.9	fL

ПРОЦЕНТ БОЛЬШИХ ТРОМБОЦИТОВ		Ед.
P-LCR	25.3	%

АНИЗОЦИТОЗ ТРОМБОЦИТОВ		UL	Ед.
PDW	11.3	fL	

ТРОМБОКРИТ		Данн	LL	UL	Ед.
PCT	0.18				%

НЕЗРЕЛЫЕ ТРОМБОЦИТЫ		UL	Ед.
IPF	2.8		%
IPF#	5.0		10 <sup>3</sup> /uL

ГИГАНТСКИЕ ТРОМБОЦИТЫ.		Реф.знач.
H-IPF	0.8	% 0.2-3.5

ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ		Ед.
RPI	1.3	Реф.зн. 0.6 - 3

АНИЗОЦИТОЗ ЭРИТРОЦИТОВ		UL	Ед.
RDW-SD	44.7	fL	
RDW-CV	19.4 +	%	

Индекс Менцера = 11,8 > 11,5 — дефицит железа

Индекс Урречаги (MicroR% - HYPO-He% - RDW-CV%) = -12,6

< -5 — дефицит железа

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №4

## МАЛАЯ ФОРМА БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

Пациентка 30 лет

ЛЕЙКОЦИТЫ					ЭРИТРОЦИТЫ					ТРОМБОЦИТЫ				
Пар.	Данн	LL	UL	Ед.	Пар.	Данн	LL	UL	Ед.	Пар.	Данн	LL	UL	Ед.
WBC	5.19	●		10 <sup>3</sup> /uL	RBC	5.79 +		●	10 <sup>12</sup> /L	PLT &F	15 -	●		10 <sup>3</sup> /uL
<b>5-DIFF АНАЛИЗ</b>					<b>МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ</b>					<b>МЕТОДЫ ПОДСЧЁТА ТРОМБОЦИТОВ</b>				
NEUT%	55.6		●	%	HGB	121	●		g/L	PLT-O	14			10 <sup>3</sup> /uL
LYMPH%	35.5		●	%	HCT	38.4	●		%	PLT-I	14 *			10 <sup>3</sup> /uL
MONO%	6.4		●	%	MCHC	315	●		g/L	<b>СРЕДНИЙ ОБЪЁМ ТРОМБОЦИТА</b>				
EO%	2.1		●	%	MCV	66.3 -	●		fL	MPV	----			fL
BASO%	0.4		●	%	MCH	20.9 -	●		pg	<b>ПРОЦЕНТ БОЛЬШИХ ТРОМБОЦИТОВ</b>				
NEUT#	2.89		●	10 <sup>3</sup> /uL	<b>ЯДРОСОДЕРЖАЩИЕ ЭРИТРОЦИТЫ</b>					<b>АНИЗОЦИТОЗ ТРОМБОЦИТОВ</b>				
LYMPH#	1.84		●	10 <sup>3</sup> /uL	MacroR	2.7		●	%	NRBC%	0.0			%
MONO#	0.33		●	10 <sup>3</sup> /uL	HYPER-He	0.2		●	%	NRBC#	0.00			10 <sup>3</sup> /uL
EO#	0.11		●	10 <sup>3</sup> /uL	MicroR	37.9		●	%	<b>ТРОМБОКРИТ</b>				
BASO#	0.02		●	10 <sup>3</sup> /uL	HYPO-He	3.2		●	%	PCT	----			%
<b>АКТИВИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ</b>					<b>РЕТИКУЛОЦИТЫ</b>					<b>НЕЗРЕЛЫЕ ТРОМБОЦИТЫ</b>				
RE-LYMP%	0.4		●	%	RET%	1.25		●	%	IPF	19.6		●	%
RE-LYMP#	0.02		●	10 <sup>3</sup> /uL	RET#	72.4		●	10 <sup>9</sup> /L	IPF#	2.9		●	10 <sup>3</sup> /uL
<b>ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ</b>					<b>НЕЗРЕЛЫЕ РЕТИКУЛОЦИТЫ</b>					<b>ГИГАНТСКИЕ ТРОМБОЦИТЫ</b>				
AS-LYMP%	0.0		●	%	IRF	5.3		●	%	H-IPF	7.5		●	%
AS-LYMP#	0.00		●	10 <sup>3</sup> /uL	<b>ГЕМОГЛОБИН В РЕТИКУЛОЦИТЕ</b>					<b>ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ</b>				
<b>НЕЗРЕЛЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ</b>					<b>ДЕЛЬТА-ГЕМОГЛОБИН</b>					<b>АНИЗОЦИТОЗ ЭРИТРОЦИТОВ</b>				
IG%	1.0		●	%	Delta-He	0.8		●	pg	RDW-SD	33.9 -	●		fL
IG#	0.05		●	10 <sup>3</sup> /uL	<b>ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ</b>					<b>ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ</b>				
<b>СЕГМЕНТАЦИЯ ЯДРА / ЗЕРНИСТОСТЬ</b>					<b>ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ</b>					<b>ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ</b>				
NEUT-GI	45.8		●	SI	FRC%	0.26 *		●	%	RDW-CV	14.6		●	%
<b>АКТИВАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ</b>					<b>ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ</b>					<b>ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ</b>				
NEUT-PT	146.6		●	PT	<b>ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ</b>					<b>ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ</b>				

Индекс Менцера = 11,4 < 11,5 — талассемия

Индекс Урречаги (MicroR% - HYPO-He% - RDW-CV%) = 20,1

> -5 — талассемия

# Клинический пример №5

## БОЛЬШАЯ ФОРМА БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

Пациент 16 лет

ЛЕЙКОЦИТЫ				
Пар.	Данн	LL	UL	Ед.
WBC	16.62 +			10 <sup>3</sup> /uL
5-DIFF АНАЛИЗ				
		LL	UL	Ед.
NEUT%	56.5 *			%
LYMPH%	29.7 *			%
MONO%	12.1 *			%
EO%	0.8 *			%
BASO%	0.9			%
NEUT#	9.39 *			10 <sup>3</sup> /uL
LYMPH#	4.93 *			10 <sup>3</sup> /uL
MONO#	2.01 *			10 <sup>3</sup> /uL
EO#	0.14 *			10 <sup>3</sup> /uL
BASO#	0.15 +			10 <sup>3</sup> /uL
АКТИВИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ.				
RE-LYMP%	----			%
RE-LYMP#	----			10 <sup>3</sup> /uL
ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ				
AS-LYMP%	----			%
AS-LYMP#	----			10 <sup>3</sup> /uL
НЕЗРЕЛЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ				
IG%	1.6 *			%
IG#	0.26 *			10 <sup>3</sup> /uL
СЕГМЕНТАЦИЯ ЯДРА / ЗЕРНИСТОСТЬ				
NEUT-GI	150.6 *			SI
АКТИВАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ				
NEUT-RI	49.8 *			FI

ЭРИТРОЦИТЫ				
Пар.	Данн	LL	UL	Ед.
RBC	3.61			10 <sup>12</sup> /L
HGB	81			g/L
HCT	28.5			%
MCHC	284 -			g/L
MCV	78.9 -			fL
MCH	22.4 -			pg
МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ				
MacroR	5.4			%
HYPER-He	0.2			%
MicroR	23.1			%
HYP0-He	10.7			%
ЯДРОСОДЕРЖАЩИЕ ЭРИТРОЦИТЫ				
NRBC%	323.7	/100WBC		Реф.знач. 0.0-0.5
NRBC#	53.80 @	10 <sup>3</sup> /uL		0.00-0.03
РЕТИКУЛОЦИТЫ				
RET%	9.68 *			%
RET#	349.4 *			10 <sup>9</sup> /L
НЕЗРЕЛЫЕ РЕТИКУЛОЦИТЫ				
IRF	35.7 *			%
ГЕМОГЛОБИН В РЕТИКУЛОЦИТЕ				
RET-He	25.0 *			pg
ДЕЛЬТА-ГЕМОГЛОБИН				
Delta-He	2.0 *			Реф.знач. 1.7-4.4 pg
ФРАГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТОВ				
FRC%	9.72 *			Реф.знач. 0.00-0.45 %

ТРОМБОЦИТЫ				
МЕТОДЫ ПОДСЧЁТА ТРОМБОЦИТОВ				
PLT	785 +			10 <sup>3</sup> /uL
PLT-0	696			10 <sup>3</sup> /uL
PLT-I	785			10 <sup>3</sup> /uL
СРЕДНИЙ ОБЪЁМ ТРОМБОЦИТА				
MPV	11.2			fL
ПРОЦЕНТ БОЛЬШИХ ТРОМБОЦИТОВ				
P-LCR	32.2			%
АНИЗОЦИТОЗ ТРОМБОЦИТОВ				
PDW	11.8			fL
ТРОМБОКРИТ				
PCT	0.88 +			%
НЕЗРЕЛЫЕ ТРОМБОЦИТЫ				
IPF				%
IPF#				10 <sup>3</sup> /uL
ГИГАНТСКИЕ ТРОМБОЦИТЫ.				
H-IPF				Реф.знач. 0.2-3.5 %
ИНДЕКС ПРОДУКЦИИ РЕТИКУЛОЦИТОВ				
RPI	3.4 *			Реф.зн. 0.6 - 3
АНИЗОЦИТОЗ ЭРИТРОЦИТОВ				
RDW-SD	61.6 +			fL
RDW-CV	25.2 +			%



# ИЗМЕРЕНИЕ В РЛТ-КАНАЛЕ

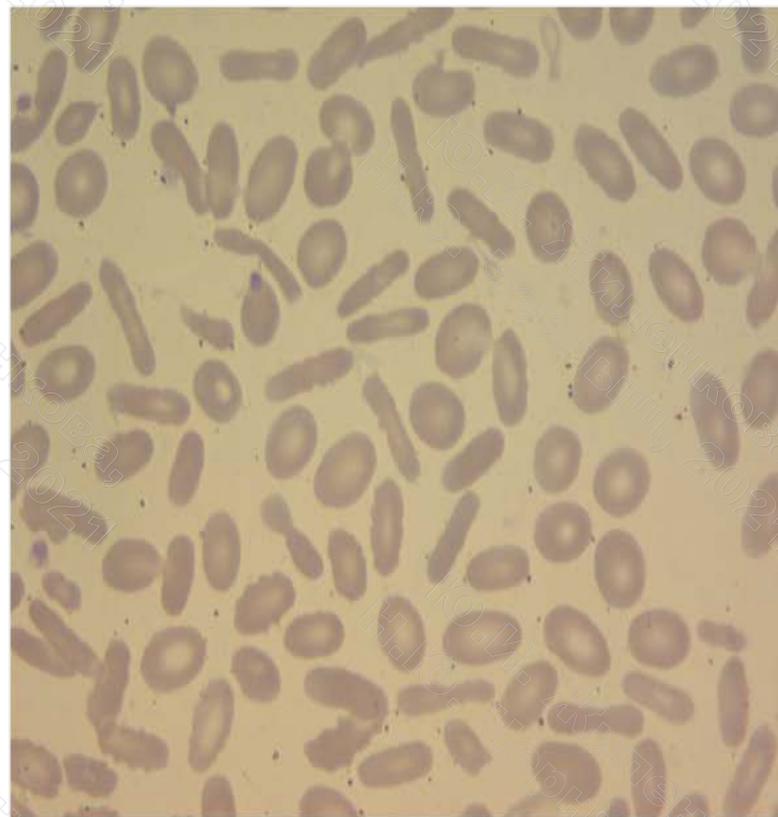
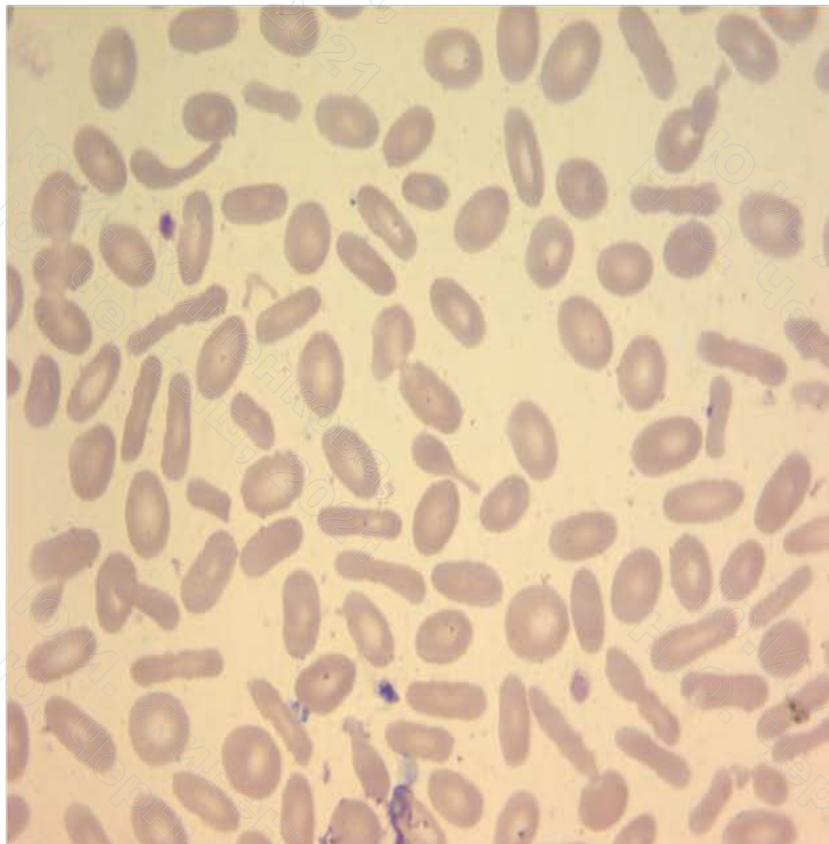
CBC					DIFF					WBC Flag(s)	
Пар.	Данн	Ед.	LL	UL	Пар.	Данн	Ед.	LL	UL		
WBC	13.33	10 <sup>3</sup> /uL			NEUT#		10 <sup>3</sup> /uL				
RBC	5.65 *	10 <sup>6</sup> /uL			LYMPH#		10 <sup>3</sup> /uL				
HGB	10.6	g/dL			MONO#		10 <sup>3</sup> /uL				
HCT	32.7 *	%			EO#		10 <sup>3</sup> /uL				
MCV	57.9 *	fL			BASO#		10 <sup>3</sup> /uL				
MCH	18.8 *	pg			NEUT%		%				
MCHC	32.4 *	g/dL			LYMPH%		%				
PLT &F	291	10 <sup>3</sup> /uL			MONO%		%				
RDW-SD	34.5 *	fL			EO%		%				
RDW-CV	19.1 *	%			BASO%		%				
PDW	----	fL			IG#		10 <sup>3</sup> /uL			RBC Flag(s)	
MPV	----	fL			IG%		%			RBC Abn Distribution	
P-LCR	----	%									
PCT	----	%									
NRBC#	0.00	10 <sup>3</sup> /uL									
NRBC%	0.0	%									
RET					PLT-F					PLT Flag(s)	
Пар.	Данн	Ед.	LL	UL	Пар.	Данн	Ед.	LL	UL		
RET%		%			IPF	4.7	%			PLT Abn Distribution	
RET#		10 <sup>6</sup> /uL									
IRF		%									
LFR		%									
MFR		%									
HFR		%									
RET-He		pg									

# РЕЗУЛЬТАТ

Расчет дополнительных индексов позволил заподозрить у пациентки малую форму талассемии:

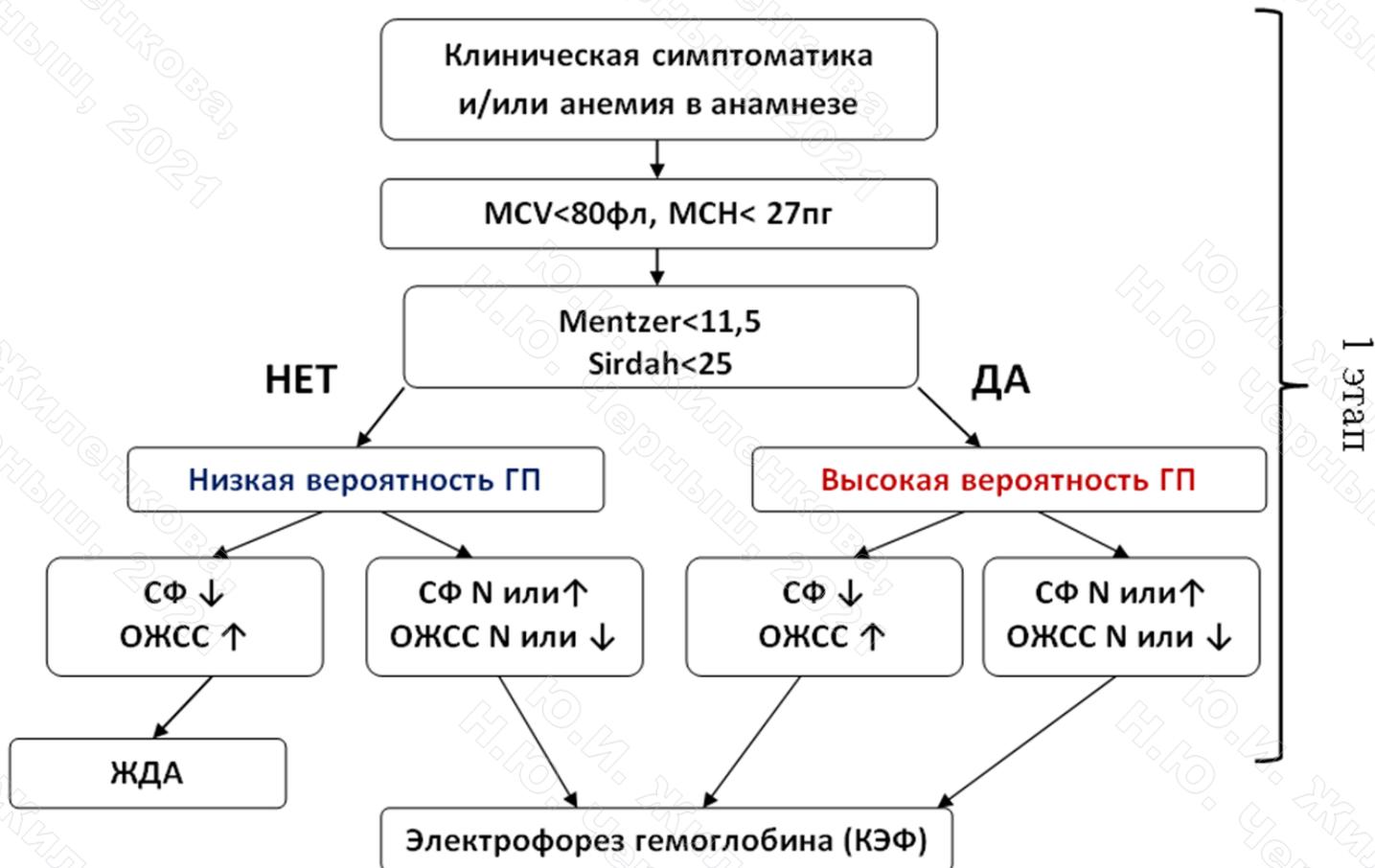
- индекс  $M$  10,2 ( $<11.5$ )
- индекс Урречаги 19,5 ( $>-5,1$ ).

# МИКРОСКОПИЯ МАЗКА (ОВАЛОЦИТЫ)

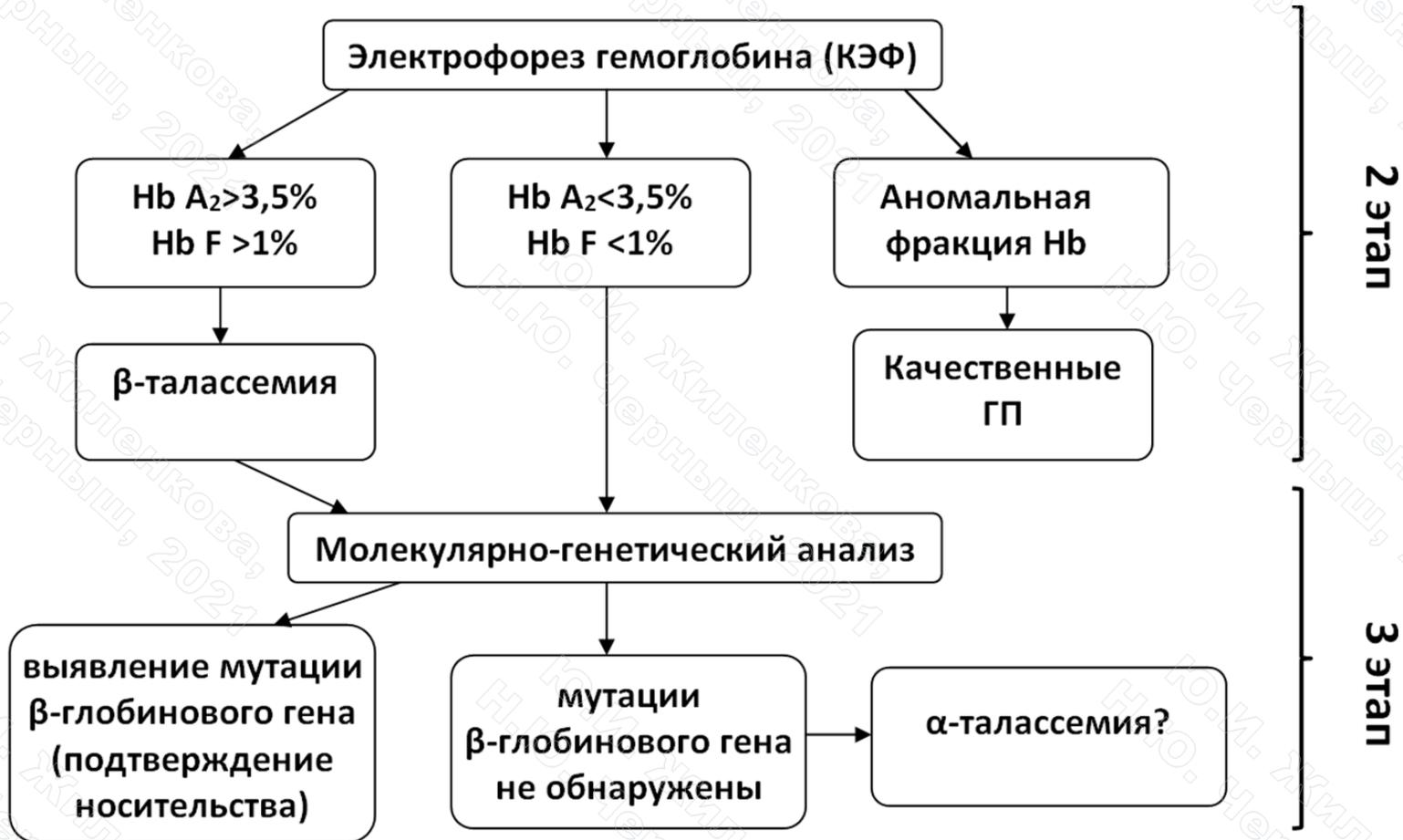


- В сыворотке крови отмечалось нормальное содержание железа и ферритина при небольшом увеличении общего билирубина (22,5 мкмоль/л)
- После проведения электрофореза гемоглобина был подтвержден диагноз малой формы бета-талассемии ( $HbA2 > 3,2\%$ )

# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГП



# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГП



Благодарим за внимание!

