

17. Gupta M.A., Gupta A.K. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity // *Clin Dermatol.* – 2012. – Vol. 30. – Iss. 3. – P. 351–354.
18. Varga B., Gesztelyi R., Bombicz M. et al. Protective effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) on the recovery of ischemia/reperfusion (I/R)-induced retinal damage in a rat model // *J. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 50. – Iss. 3. – P. 558–570.
19. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R. et al. Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo // *Free Radic Biol Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 189–196.
20. Krüger A., Vowinkel J., Müller M. et al. Tpo1-mediated spermine and spermidine export controls cell cycle delay and times antioxidant protein expression during the oxidative stress response // *EMBO Rep.* – 2013. – Vol. 14. – Iss. 12. – P. 1113–1119.
21. Cervelli M., Bellavia G., D'Amelio M. et al. A New Transgenic Mouse Model for Studying the Neurotoxicity of Spermine Oxidase Dosage in the Response to Excitotoxic Injury // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – Iss. 6. – P. 648–655.
22. Pompili M., Serafini G., Palermo M. et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis and prolactin abnormalities in suicidal behavior // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2013. – Vol. 12. – Iss. 7. – P. 954–970.
23. Stojkov N.J., Janjic M.M., Baburski A.Z. Sustained in vivo blockade of α_1 -adrenergic receptors prevented some of stress-triggered effects on steroidogenic machinery in Leydig cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 305. – Iss. 2. – P. 194–199.
24. Lajud N., Gonzalez-Zapien R., Roque A. et al. Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood // *Horm Behav.* – 2013. – Vol. 64. – Iss. 5. – P. 781–789.
25. Jain S.K., Zelena D. Role of ionotropic glutamate receptors in the control of prolactin secretion by other neurotransmitters and neuropeptides at the level of the pituitary // *Endocr Regul.* – 2013. – Vol. 47. – Iss. 2. – P. 65–74.
26. Heidemann S.M., Holubkov R., Meert K.L. et al. Baseline serum concentrations of zinc, selenium, and prolactin in critically ill children // *Pediatr Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 14. – Iss. 4. – P. 202–206.
27. de Rezende M.G., Garcia-Leal C., Graeff F.G. et al. The 5-HT1D/1B receptor agonist sumatriptan enhances fear of simulated speaking and reduces plasma levels of prolactin // *J. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 27. – Iss. 12. – P. 1124–1133.
28. Romero-Martinez A., Lila M., Conchell R. et al. Immunoglobulin A response to acute stress in intimate partner violence perpetrators: The role of anger expression-out and testosterone // *Biol. Psychol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 66–71.
29. Kanazawa K., Yoshimura I., Shiokawa T. et al. Surgical treatment of an osteochondral lesion associated with stress fracture of the tarsal navicular: a case report // *J. Foot Ankle Surg.* – 2013. – Vol. 52. – Iss. 1. – P. 99–102.
30. Seiffert K., Granstein R.D. Neuroendocrine regulation of skin dendritic cells // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – Vol. 1088. – P. 195–206.

Жигулина Вероника Валентиновна (контактное лицо) – к. б. н., старший преподаватель кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Тел. 8-905-601-11-72; e-mail: jerman-1991-2006@list.ru.

УДК 612.111.2/3

Е.Н. Егорова¹, Р.А. Пустовалова^{1,2}, М.А. Горшкова¹

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ АВТОМАТИЧЕСКИМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ АНАЛИЗАТОРАМИ

¹ Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России,
² Клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ ДКБ № 2 г. Твери

Представлена характеристика эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами, с акцентом на возможности их применения для диагностики, динамического наблюдения и контроля эффективности лечения анемий. Изложены новые сведения о диагностическом и прогностическом значении эритроцитарного индекса RDW при заболеваниях, не связанных синдромом анемии, а также гипотеза о патофизиологическом механизме, обеспечивающем повышение данного индекса.

Ключевые слова: эритроциты, эритроцитарные индексы, автоматические гематологические анализаторы.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RED BLOOD CELL INDICES, DEFINED AUTOMATIC HEMATOLOGICAL ANALYZERS

E.N. Egorova¹, R.A. Pustovalova^{1,2}, M.A. Gorshkova¹

¹ Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics of Postgraduate Education Faculty of Tver State Medical Academy,
² Laboratory Department of Tver Children Hospital № 2

The article presents characteristics of the erythrocyte indices, defined by automatic hematology analyzers, with emphasis on the possibility of their use for the diagnosis, monitoring and verification of the efficiency of anemia treatment. The authors provide new data on the diagnostic and prognostic significance of erythrocyte index RDW for diseases not related syndrome of anemia, as well as the hypothesis of the pathophysiological mechanism that causes the increase of this index.

Key words: erythrocytes, red blood cell indices, automatic hematology analyzers.

Начало XXI века в области лабораторной медицины ознаменовалось широким внедрением в работу клинико-диагностических лабораторий (КДЛ) первичного медицинского звена автоматической техники для проведения лабораторных исследований – гематологических, биохимических, иммунологических [1, 2]. Не остался в стороне и Тверской регион, в котором согласно Национальному проекту «Здоровье» КДЛ центральных районных больниц и городских больниц г. Твери были оснащены автоматическими анализаторами (гематологическими, биохимическими, для исследования мочи) и полуавтоматическими приборами (для иммуноферментного анализа). Обучение врачей и биологов КДЛ работе на этом оборудовании было проведено преподавателями курса клинической лабораторной диагностики ТГМА на базе КДЛ поликлиники академии.

Несомненными преимуществами применения автоматических анализаторов по сравнению с традиционными методами являются малый объем материала для исследования (например, 20–100 мкл крови), высокая точность и воспроизводимость результатов исследований, большая производительность (от 60 и более проб в час). Кроме того, при выполнении клинического анализа крови автоматизированным способом клетки оцениваются по 18 и более параметрам, которые не могут быть определены микроскопически (RDW, MCHC и др.), однако определение их имеет клинико-диагностическое значение [1, 3]. Необходимо подчеркнуть, что применение автоматических гематологических анализаторов повысило объективность результатов клинического анализа крови. Так, если результатом микроскопического исследования крови были качественные характеристики, например, микроцитоз, макроцитоз, анизоцитоз, то автоматизированный анализ позволяет оценить параметры клеток крови в числовом выражении с графическим представлением результатов исследования в виде гистограмм, что позволяет максимально объективно проводить дифференциальную диагностику, оценивать результаты проведенного лечения [2, 4].

Таким образом, автоматизированный анализ крови открыл много новых диагностических возможностей, которые должны знать и применять в своей работе как специалисты КДЛ, так и врачи-клиницисты.

Целью настоящей публикации является систематизированная для нужд практического врача характеристика эритроцитарных индексов, определяемых с помощью автоматических гематологических анализаторов, с акцентом на возможности их применения для диагностики, динамического наблюдения и контроля за эффективностью лечения анемий и других негематологических заболеваний.

Показатель **RBC** (Red Blood Cells) – означает количество эритроцитов крови ($\times 10^{12}$ клеток/л). Коэффициент вариации при автоматизированном определении данного параметра составляет не более 1%. Повышенная концентрация лейкоцитов в исследуемой пробе влияет на точность определения количества эритроцитов, так, лейкоцитоз порядка 50×10^9 /л существенно искажает значения эритроцитарных индексов, особенно гематокрита (HCT) и среднего объема эритроцитов (MCV).

Состояния, сопровождающиеся повышением количества эритроцитов в крови (эритроцитозы), могут быть как вызваны физиологическими процессами (проживание на большой высоте над уровнем моря, продолжительный физический и психологический стресс), так и связаны с патологическими процессами (тканевая гипоксия при хронических заболеваниях легких, хронической сердечной недостаточности; заболевания почек с повышенной продукцией эритропоэтина – нефрозы, кисты, новообразования; некоторые опухоли, автономно секретирующие эритропоэтин – печеночно-клеточная карцинома, гемангиобластома мозжечка, опухоли матки; феохромоцитомы, синдром Иценко–Кушинга; прием лекарственных препаратов – кортикостероидов, андрогенов, метилдопа, гентамицина; злостное табакокурение; первичные наследственные эритроцитозы). Относительные эритроцитозы развиваются при уменьшении объема циркулирующей плазмы (дегидратации) и, следовательно, гемоконцентрации, вследствие диареи, приема диуретиков.

Причинами снижения количества эритроцитов в крови (эритроцитопения) могут быть анемии различной этиологии; заболевания почек, сопровождающиеся снижением секреции эритропоэтина; инфекционные, аутоиммунные заболевания; эндокринная патология – болезнь Аддисона, гипер- и гипопункция щитовидной железы; пароксизмальная ночная гемоглобинурия; гемоглобинопатии; лучевая болезнь; прием лекарственных средств – антибиотиков, антигистаминных, противовоспалительных, противоопухолевых, противосудорожных препаратов, антидепрессантов и др.

Как при автоматизированном, так и при выполнении с помощью традиционных методик клинического анализа крови возможны ошибки измерения, обусловленные объективными причинами. Так, ложно повышенные результаты определения RBC могут быть следствием наличия в крови гигантских тромбоцитов (более 30 фл), криоглобулинов, в то время как ложно заниженные результаты – агглютинации эритроцитов или их выраженного микроцитоза [1, 5].

Параметр **HCT** (Hematocrit) – представляет собой долю объема клеток крови или эритроцитов (поскольку 99% общего объема форменных элементов приходится именно на эритроциты) к общему объему крови, выраженную в процентах. При определении величины гематокрита с помощью автоматического гематологического анализатора его значение является суммой прямо измеренных объемов эритроцитов в единице объема крови, и проблема «остаточной» плазмы отсутствует по сравнению с классическим определением этого показателя методом центрифугирования. Коэффициент вариации значения HCT при автоматическом анализе составляет менее 1%, при применении метода центрифугирования – 2%.

Повышение значений HCT наблюдается при эритроцитозе и симптоматических эритроцитозах (врожденные пороки сердца, дыхательная недостаточность, новообразования почек, сопровождающиеся усиленной секрецией эритропоэтина); при дегидратации организма вследствие выраженной диареи, неукротимой рвоты, ожоговой болезни; при приеме лекарственных препаратов (диуретиков, оральных контрацептивов, андрогенов); при травме; при шоке. Пониженные значения HCT могут быть следствием кровопотери, анемий различной этиологии; увеличения объема циркулирующей крови; приема противовоспалительных, противомикробных препаратов, метилдопа. При этом следует заметить, что величина HCT не является показательной при оценке степени анемии непосредственно после потери крови, поскольку значение HCT может оставаться нормальным или даже повышенным. Ложно повышенные результаты определения HCT могут наблюдаться при криоглобулинемии, гиперлейкоцитозе, присутствии гигантских тромбоцитов. К ложному занижению результатов приводят выраженный микроцитоз эритроцитов, а также их агглютинация [1, 6].

Показатель **HGB** (Hemoglobin) – отражает концентрацию гемоглобина в крови (г/л, г/дл). При определении гемоглобина с помощью автоматического гематологического анализатора коэффициент вариации составляет не более 2%. Причинами повышенной концентрации гемоглобина в крови являются физиологические сдвиги и заболевания, сопровождающиеся увеличением содержания эритроцитов. Снижение содержания гемоглобина в крови, являющееся общим признаком различных типов анемий, может быть следствием кровопотери, гемолиза, нарушения кроветворения. Анемия может выступать самостоятельным заболеванием, однако чаще является симптомом какого-либо хронического заболевания. Перечень причин анемий обширен и включает в себя: кровотечения; дефицит железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты; гемолитический синдром, вызванный иммунными и аутоиммунными механизмами (вследствие приема лекарственных препаратов, переливания несовместимой крови и т. п.), а также связанный с отклонением структуры гемоглобина от нормального – гемоглобинопатиями (талассемия, серповидноклеточная анемия) либо с нарушением

структуры мембран эритроцитов (пароксизмальная ночная гемоглобинурия); хронические болезни печени, гломерулонефриты, инфекционные заболевания, гипертиреозидизм, гипофункция надпочечников; хронические интоксикации (бензином, свинцом, медью); опухоли, лучевая терапия и др. Ложно завышенное значение HGB наблюдается при повышенной мутности сыворотки крови вследствие гиперлипидемии, гипербилирубинемии, криоглобулинемии, а также в присутствии нестабильных гемоглобинов (Hb S, Hb C) [2, 7].

Характеризуемые ниже расчетные эритроцитарные индексы являются результатом математического анализа свойств эритроцитов, определенных с помощью автоматических гематологических анализаторов, представляются в числовом выражении и могут быть оценены при анализе гистограмм, построенных приборами, что, несомненно, повышает объективность результатов клинического анализа крови.

Эритроцитарный индекс **MCV** (Mean Cell Volume) – средний объем эритроцита, выражается в кубических микрометрах (мкм³) или фемтолитрах (1 фл = 1 мкм³). Ранее при использовании микроскопического метода выполнения клинического анализа крови данная характеристика эритроцитов указывалась описательно: микроцитоз, нормоцитоз, макроцитоз, что, учитывая диапазон референсных значений показателя (табл. 1), в достаточной мере субъективно [3, 8]. При автоматизированном исследовании крови MCV вычисляется делением суммы объемов эритроцитов на их число, то есть является средним показателем объема всей популяции клеток. Соответственно нужно иметь в виду, что индекс MCV может иметь нормальное значение при наличии у пациента одновременного выраженного макро- и микроцитоза. В этом случае определить реальные размеры эритроцитов возможно с помощью анализа гистограмм распределения клеток в популяции (рис. 1). Исходя из величины MCV, различают микроцитарные, нормоцитарные и макроцитарные анемии. Так, микроцитоз характерен для железодефицитных анемий, талассемий, анемий при хронических заболеваниях (печени, сердца, легких), отравлениях (например, свинцом) и др. Макроцитоз эритроцитов сопровождается B₁₂-дефицитную, фолиеводефицитную, гемолитические анемии аутоиммунного генеза и вследствие приема лекарственных препаратов, а также отмечается при гипотиреозе, заболеваниях печени, метастазах злокачественных опухолей и др. Относительное снижение MCV может быть следствием повышенного содержания фрагментов эритроцитов в крови (коагулопатия потребления, механический гемолиз) и др. [1, 9].

Параметр **MCH** (Mean Cell Hemoglobin) характеризует среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, рассчитывается делением концентрации гемоглобина на число эритроцитов в единице объема и выражается в пикограммах (пг). Клиническое значение MCH аналогично цветовому (цветному) показателю крови, в зависимости от величины ко-

Таблица 1

Характеристика эритроцитарных индексов

| Эритроцитарные индексы | Референсные значения для возраста 18–65 лет | | Характеристика |
|--------------------------------|---|-----------|--|
| | мужчины | женщины | |
| RBC, $\times 10^{12}$ клеток/л | 4,3–5,7 | 3,8–5,3 | Концентрация эритроцитов в единице крови; используется в диагностике анемий |
| HCT, % | 39–50 | 35–47 | Доля форменных элементов (в основном, эритроцитов) от общего объема крови; характеризует реологические свойства крови |
| HGB, г/дл | 13,1–17,2 | 11,7–16,0 | Концентрация гемоглобина в единице объема крови |
| MCV, фл | 80–101 | 81–101 | Расчетный показатель, отражающий усредненный объем эритроцитов; используется в дифференциальной диагностике анемий (нормоцитарные, микроцитарные, макроцитарные) |
| MCH, пг | 27–35 | 27–34 | Расчетный показатель, означающий среднее содержание (массу) гемоглобина в эритроците; используется для дифференциальной диагностики анемий (нормохромные, гипохромные, гиперхромные) |
| MCHC, г/дл | 32–37 | 31–36 | Расчетный показатель, отражающий среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах; чувствительный показатель изменения гемоглобинообразования; используется для дифференциальной диагностики анемий (нормохромные, гипохромные, гиперхромные); превышение индекса MCHC является индикатором ошибки работы автоматического гематологического анализатора или ошибки, допущенной при подготовке пробы к исследованию |
| RDW, % | 11,5–14,5 | 11,5–14,5 | Расчетный показатель, отражающий степень анизоцитоза (неоднородности эритроцитов по объему); используется для дифференциальной диагностики и мониторинга лечения анемий различного происхождения |

того анемии подразделяются на нормо-, гипо- и гиперхромные.

К гиперхромным анемиям, при которых величина MCH повышена, относятся мегалобластные анемии (В₁₂-дефицитная, фолиеводефицитная), макроцитарная апластическая анемия, анемии при заболеваниях печени, гипотиреозе, метастазах злокачественных опухолей. Гипохромными являются железодефицитные анемии, анемии при хронических заболеваниях, при гемоглобинопатиях. Индекс MCH является расчетным, поэтому к ложнозавышенным результатам приводят факторы, вызывающие повышение значений гемоглобина и снижение количества эритроцитов, к ложнозаниженным – соответственно, действующие противоположно [1, 3].

Эритроцитарный индекс **MCHC** (Mean Cell Hemoglobin Concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, отражает степень их насыщения гемоглобином. MCHC рассчитывается как отношение значений гемоглобина к гематокриту, умноженное на 100, и выражается в г/л, г/дл. Различия между индексами MCH и MCHC заключаются в том, что первый указывает на массу гемоглобина в одном эритроците и, следовательно, его значение зависит от объема клеток. При этом, принимая во внимание, что размеры и, соответственно, объемы эритроцитов в одном образце крови могут отличаться, то масса гемоглобина в них будет различной. MCHC – концентрационный индекс, который не зависит от объема клетки и поэтому считается чувствительным показателем нарушения процесса гемоглобинообразования. Снижение значения MCHC наблюдается при заболеваниях с нарушением синтеза гемоглобина (железодефицитная анемия, гемоглобинопатии). Повышение

величины MCHC может быть связано с наследственной микросфероцитарной гемолитической анемией, а также с техническими погрешностями проведения автоматизированного анализа или нарушениями на преаналитическом этапе исследования. В этой связи следует указать, что увеличение концентрации гемоглобина сверх верхней границы референсных значений может приводить к его кристаллизации и гемолизу эритроцитов. Повышенное значение MCHC свидетельствует об ошибках, допущенных при измерении данной пробы, так как превышение концентрации гемоглобина физиологического уровня привело бы к гемолизу эритроцитов, чего в пробе не было отмечено перед проведением анализа [1, 10]. Следовательно, индекс MCHC может быть использован как индикатор ошибки прибора или ошибки, допущенной при подготовке пробы к исследованию. Поскольку индекс MCHC является расчетным, возможные ошибки измерения связаны с факторами, приводящими к завышению значений гемоглобина и занижению гематокрита, в результате чего гематологический анализатор выдает ложнозавышенную величину MCHC, к ложнозаниженным – соответственно, действующими противоположно.

Параметр **RDW** (Red Cell Distribution Width, ширина распределения эритроцитов) является показателем гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. Индекс RDW представляет собой коэффициент вариации объема эритроцитов и рассчитывается как отношение стандартного отклонения объема эритроцитов и MCV, выраженное в процентах. RDW характеризует степень анизоцитоза, то есть колебание объема (размера) эритроцитов, причем улавливает минимальные

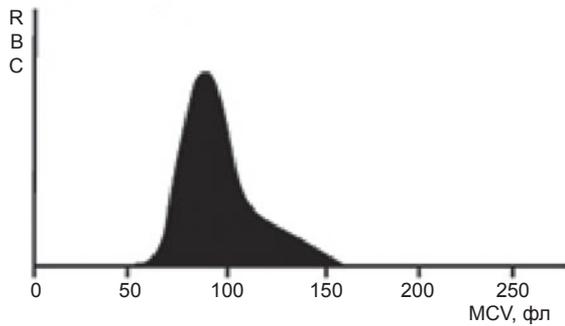


Рис. 1а. Эритроцитарная гистограмма в норме. Гистограмма унимодальная, пик – узкий с максимумом в пределах референсных значений MCV – 80–100 фл, RDW – 14,0%.

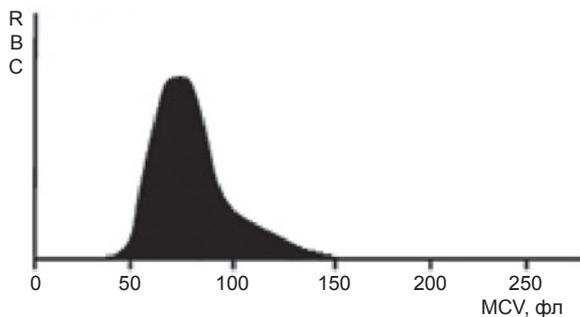


Рис. 1б. Эритроцитарная гистограмма при анизоцитозе легкой степени. Гистограмма унимодальная, сдвинута влево, пик – ниже и шире с максимумом в пределах референсных значений MCV – 80–100 фл, RDW – 16,0%

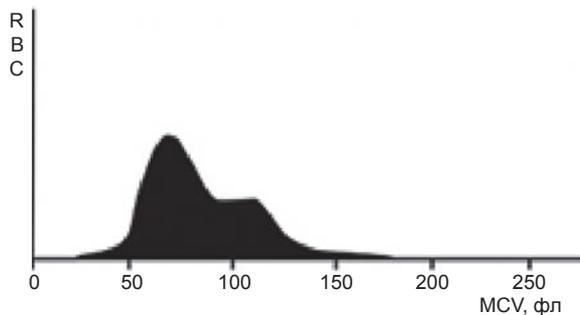


Рис. 1в. Эритроцитарная гистограмма при выраженном анизоцитозе. Гистограмма раздвинута влево и вправо, бимодальная, один пик означает наличие субпопуляции микроэритроцитов (преобладают), второй – макроэритроцитов, MCV – 64 фл, RDW – 25,0%

отклонения от нормы, тогда как оценка анизоцитоза при микроскопическом методе может сопровождаться рядом ошибок. Так, при высыхании мазков диаметр эритроцитов уменьшается на 10–20%, в толстых препаратах он меньше, чем в тонких, а надежно стандартизовать толщину мазка при ручном методе представляется проблематичным. Таким образом, индекс RDW является чувствительным и объективным критерием оценки анизоцитоза. Хотя и при его использовании возможны ложноотрицательные результаты. Например, при наличии в крови популяции эритроцитов с измененными, но однородными размерами (микроциты), величина индекса RDW может находиться в пределах нормы. Помочь установить истинное положение вещей способен анализ гистограммы распределения эритроцитов в пробе

крови. Интерпретация гистограмм, распечатываемых автоматическим гематологическим анализатором, не должна игнорироваться врачами-клиницистами, так как эта опция прибора является логичной для понимания и диагностически значимой [1, 9].

Гистограммы распределения эритроцитов по объему наглядно иллюстрируют различие клеток по размерам и позволяют выявить аномальные популяции: микро- и макроцитов, оценить степень анизоцитоза [1]. На рис. 1а представлена эритроцитарная гистограмма в норме. Она характеризуется унимодальностью, то есть имеет один пик, он узкий, с максимумом в пределах референсных значений MCV – 80–100 фл (MCV = 88 фл), то есть большинство эритроцитов в популяции имеют данный объем. В целом объем эритроцитов в популяции варьирует от 50 до 150 фл, однако предельные значения имеют единичные клетки, поэтому величина RDW соответствует нормальной – 14,0%.

Рис. 1б иллюстрирует распределение эритроцитов при наличии анизоцитоза, RDW в данном случае равна 16,0%. Такую степень анизоцитоза визуально уловить не всегда возможно, тогда как эритроцитарная гистограмма имеет четкие признаки, например, характерные для начальной стадии железодефицитной анемии. Унимодальность гистограммы сохранена, однако диапазон объемов эритроцитов больше (от 40 до 150 фл), пик ниже и шире, что свидетельствует о наличии большего, чем в первом случае, количества клеток, объем которых выходит за пределы референсных значений. В данном анализе величины показателей RBC, HGB и MCV соответствуют нормальным, соответственно – $5,0 \times 10^{12}$ клеток/л, 13,7 г/дл и 86 фл, и только повышенное значение RDW позволяет заподозрить начальные нарушения эритропоэза.

По мере прогрессирования железодефицитной анемии происходит снижение MCV, MCH, MCHC, увеличение RDW. Изменения гематологических показателей коррелируют с уровнем основных показателей обмена железа (содержанием сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способностью). На этом этапе постановка диагноза железодефицитной анемии с использованием комплекса гематологических и биохимических исследований не представляет затруднений. Представленная на рис. 1в эритроцитарная гистограмма характерна для выраженного анизоцитоза, соответствующего значению RDW, равному 25%. Основание гистограммы раздвинуто влево и вправо, она бимодальная, то есть имеет два пика, левый – означает наличие субпопуляции микроэритроцитов, которые преобладают в пробе крови, второй – макроэритроцитов, индекс MCV закономерно снижен и равен 64 фл. Помимо железодефицитной анемии, эритроцитарная гистограмма с двумя пиками эритроцитов между 50 и 140 фл, указывающая на присутствие гетерогенной популяции клеток, может наблюдаться после гемотрансфузий. Существует ряд анемий, для которых не характерно увеличение значения RDW – это нормохромные нормоцитарные анемии, выявляемые при хронических заболеваниях, вследствие ост-

рой кровопотери, апластической анемии, а также при некоторых генетически обусловленных заболеваниях (талассемия, врожденный сфероцитоз).

Определение эритроцитарных индексов и анализ гистограмм распределения объема эритроцитов являются ценными инструментами при проведении контроля эффективности проводимого лечения заболевания. На фоне лечения железодефицитной анемии препаратами железа происходит нормализация концентрации гемоглобина, MCV, MCH, MCHC. При этом за счет появления в крови популяции нормальных и молодых форм эритроцитов RDW превышает нормальное значение, основание эритроцитарной гистограммы сдвигается вправо, а сама кривая некоторое время сохраняет бимодальность. Постепенно пики на эритроцитарной гистограмме стираются, основание ее сужается и гистограмма принимает нормальную форму. В связи с вышеизложенным следует подчеркнуть, что именно RDW является последним гематологическим показателем, который нормализуется при успешном лечении анемии. Таким образом, можно заключить, что индекс RDW – чувствительный и информативный лабораторный критерий для диагностики и динамического наблюдения за результатами лечения пациентов с анемиями, поскольку значение этого индекса изменяется первым среди других показателей клинического анализа крови, а нормализуется последним.

Охарактеризованные выше эритроцитарные индексы традиционно исследуются с целью диагностики анемий, однако исследования последних лет показали, что индекс RDW является перспективным лабораторным маркером для диагностики и определения прогноза ряда заболеваний различной этиологии, не связанной с анемиями.

В целом ряде исследований показано значение повышенного индекса RDW как независимого маркера неблагоприятного прогноза при сердечно-сосудистой патологии – ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульте [11–17]. Так, С.А. Cauthen и соавт. (2012) при динамическом наблюдении за более чем шестью тысячами амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью показали, что повышенное значение показателя RDW (более 16%) достоверно ассоциировано с неблагоприятным долгосрочным прогнозом (исходом) независимо от гематологических, кардиологических и почечных показателей [18].

Обнаружено, что величина индекса RDW ассоциирована с тяжестью гепатита В. Так, по сравнению со значением показателя у здоровых лиц ($13,03 \pm 1,33\%$) при нарастании тяжести заболевания острый – хронический гепатит В – тяжелый хронический гепатит В выявлено статистически значимое нарастание величины RDW, соответственно $14,38 \pm 1,72\%$ ($p < 0,05$), $16,37 \pm 2,43\%$, ($p < 0,001$) и $18,30 \pm 3,11\%$ ($p < 0,001$) [19]. Кроме того, в исследовании было показано, что величина RDW является независимым предиктором трехмесячной смертности больных гепатитом В. Недавно был предложен новый

неинвазивный индекс для прогнозирования наличия фиброза и цирроза у больных гепатитом В – отношение значения RDW к количеству тромбоцитов [20]. В исследовании были определены пограничные значения (cut off) для фиброза печени и цирроза, которые составили 1,0 и 1,6. При использовании данных cut off для фиброза печени чувствительность индекса составила 63,1%, специфичность – 85,5%, для цирроза печени соответственно – 73,7 и 93,0%.

Выявлено нарастание величины индекса RDW у больных, находящихся на хроническом диализе [21]. При этом обнаружено, что уровень данного эритроцитарного индекса положительно коррелирует со сроком проведения диализа, с междиализным приростом веса, концентрациями фосфатов и С-реактивного белка в сыворотке крови и негативно – с уровнем альбумина.

Имеются данные о реакции индекса RDW у пациентов отделений интенсивной терапии. Так, S. Hunziker et. al. (2012) при исследовании, включавшем почти 18 тысяч пациентов палат интенсивной терапии, выявили сильную положительную корреляционную связь между повышенными значениями индекса RDW и показателями внутрибольничной и годовой смертности. Авторы характеризуют эритроцитарный индекс RDW как перспективный независимый коротко- и долгосрочный прогностический маркер для пациентов отделений интенсивной терапии, предлагая включить его в качестве одного из параметров шкалы оценки тяжести состояния – SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [22]. У больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, ранжированных по возрасту, полу, индексу коморбидности (Charlson Comorbidity Index), показателям шкалы оценки тяжести состояния SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), уровням гемоглобина, альбумина, лактата, С-реактивного белка, была обнаружена ассоциация между повышением величины RDW в течение первых 72 часов госпитализации и неблагоприятным клиническим исходом [23].

Имеются данные о диагностическом и прогностическом значении эритроцитарного индекса RDW при заболеваниях легких инфекционно-воспалительной и опухолевой этиологии. При обследовании 637 больных пневмонией обнаружено, что повышенное значение индекса RDW, независимо от уровня гемоглобина, ассоциировалось с увеличением числа осложнений, развившихся при госпитализации, и показателем 90-дневной смертности [24]. Y. Koma et al. (2013) на основании результатов исследования, включавшего 332 больных раком легкого, выявили ассоциацию значения индекса RDW со стадией заболевания независимо от наличия сопутствующей патологии, а также пришли к заключению, что повышенное значение индекса может использоваться как маркер неблагоприятного прогноза [25].

Возникает закономерный вопрос о причинах реагирования эритроцитарного индекса RDW, а, следовательно, эритропоэза при указанных выше видах патологии. Рассматривались различные возможные

причины такой реакции организма: относительная недостаточность эритропоэтина, почечная недостаточность, фоновые воспалительные процессы, нарушение обмена железа [26–27]. Однако до настоящего времени этот вопрос окончательно не решен [28–29].

Как описано выше, при значительном нарастании величины RDW гистограмма распределения эритроцитов по объему характеризуется бимодальностью. Появившийся второй пик в области 140 фл отражает наличие субпопуляции крупных клеток, которыми могут быть ретикулоциты и молодые эритроциты. Поскольку известно, что доля ретикулоцитов в крови даже при активной реакции эритроидного роста составляет несколько процентов, то становится очевидным, что основную массу субпопуляции крупных эритроцитов составляют молодые формы. Обычно констатацией этого факта заканчивается объяснение наличия двух субпопуляций эритроцитов, различных по размеру. По нашему мнению, объяснением такому изменению картины крови при анемиях и заболеваниях, с ними не связанных, является включение шунтового эритропоэза.

В настоящее время можно считать доказанным, что в определенных условиях, как остро возникших, так и хронических, когда организм испытывает повышенную потребность в клетках крови, наряду с основным фоновым кроветворением может включаться и параллельное – шунтовое, образующее дополнительную популяцию клеток. Представление о шунтовом кроветворении было сформулировано в работах А.И. Воробьева, М.Д. Бриллиант (1977–1981 гг.) [30]. Один из механизмов шунтового кроветворения связан с исключением одного или нескольких циклов митотических делений эритроидных клеток в костном мозге, в результате чего большее количество делящихся клеток достигает дифференцированной стадии при меньшем числе митозов и, соответственно, имеют больший размер. Включение шунтового кроветворения описано в контексте анемий, при этом логично предположить, что подобная реакция организма развивается в ответ на развитие гипоксии. Следовательно, повышение значения индекса RDW при вышеприведенных заболеваниях [18, 19, 21, 22, 24] можно считать маркером гипоксического состояния тканей, которое возникает при различных патологических состояниях – анемиях, воспалении, интоксикации, инфекциях [31].

Таким образом, применение эритроцитарных индексов и гистограмм, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами, является важным диагностическим инструментом врача-клинициста при диагностике анемий, контроле эффективности терапии. Как показали данные отечественных и зарубежных исследований последних лет, эритроцитарный индекс RDW может рассматриваться и как маркер патологии, не связанной с анемиями. Необходимо проведение комплексных исследований для подтверждения гипотезы о включении шунтового эритропоэза в ответ на тканевую гипоксию с увеличением значения индекса RDW.

Литература/References

1. *Луговская С.А.* Лабораторная гематология / С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь, В.В. Долгов. – М.-Тверь: Триада, 2006. – 224 с.
2. *Lugovskaja S.A.* Laboratornaja gematologija / S.A. Lugovskaja, V.T. Morozova, M.E. Pochtjar', V.V. Dolgov. – М.-Tver': Triada, 2006. – 224 s.
3. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 т. / Под ред. В.В. Долгова, В.В. Миньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 928 с.
4. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika: nacional'noe rukovodstvo.* V 2 t. / pod red. V.V. Dolgova, V.V. Men'shikova. – М.: GJeOTAR-Media, 2012. – Т. 1. – 928 s.
5. ИНВИТРО Диагностика. Лабораторная диагностика / Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. – М.: Медиздат, 2009. – 832 с.
6. *INVITRO Diagnostika.* Laboratornaja diagnostika / Pod. Red. E.A. Kondrashevoj, A.Ju. Ostrovskogo. – М.: Medizdat, 2009. – 832 s.
7. Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов / Практ. руководство. – М.: Медицина, 2006. – 256 с.
8. *Krov': Klinicheskij analiz.* Diagnostika anemij i lejkozov. Interpretacija rezul'tatov / Prakt. rukovodstvo. – М.: Medicina, 2006. – 256 s.
9. *Козинец Г.И., Высоцкий В.В.* Кровь / Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий. – М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.
10. *Kozinec G.I., Vysockij V.V.* Krov' / G.I. Kozinec, V.V. Vysockij. – М.: Prakticheskaja medicina, 2014. – 208 s.
11. *Леонова Е.В.* Патологическая физиология системы крови / Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт / Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2005. – 154 с.
12. *Leonova E.V.* Patologicheskaja fiziologija sistemy krovi / E.V. Leonova, A.V. Chanturija, F.I. Vismont / Uchebno-metodicheskoe posobie. – Minsk: BGMU, 2005. – 154 s.
13. *Шиффман Ф.Дж.* Патофизиология крови / Пер. с англ. Е.Б. Жибурга, Ю.Н. Токарева / Под общ. ред. Ю.В. Наточина. – М.: БИНОМ, 2009. – 448 с.
14. *Shiffman F.Dzh.* Patofiziologija krovi / Per. s angl. E.B. Zhiburta, Ju.N. Tokareva / Pod obshh. red. Ju.V. Natochina – М.: BINOM, 2009. – 448 s.
15. *Казакова М.С.* Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения / М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика, 2012. – № 6. – С. 43–49.
16. *Kazakova M.S.* Referensnye znachenija pokazatelej obshhego analiza krovi vzroslogo rabotajushhego naselenija / M.S. Kazakova, S.A. Lugovskaja, V.V. Dolgov // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 2012. – № 6. – S. 43–49.
17. *Бэйн Б.Дж.* Справочник гематолога. А–З / Б.Дж. Бэйн, Р. Гупта; Пер. с англ. Т.П. Мосоловой / Под ред. О.А. Рукавицына. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 280 с.
18. *Bjejn B.Dzh.* Spravochnik gematologa. A–Z / B.Dzh. Bjejn, R. Gupta; Per. s angl. T.P. Mosolovoj / Pod red. O.A. Rukavicyna. – М.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2010. – 280 s.
19. *Цыганова А.В.* Современные методы пробоподготовки при работе с гематологическими анализаторами / Цыганова А.В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика, 2011. – № 3. – С. 22–25.
20. *Cyganova A.V.* Sovremennye metody probopodgotovki pri rabote s gematologicheskimi analizatorami / Cyganova A.V. [i dr.] // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 2011. – № 3. – S. 22–25.
21. *Felker G.M., Allen L.A., Pocock S.J. et al.* Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 40–47.
22. *Tonelli M., Sacks F., Arnold M. et al.* Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease // Circulation. – 2008. Vol. 117. – P. 163–168.

13. Ani C., Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 277. – P. 103–108.

14. Adams K.F., Jr., Mehra M.R., Oren R.M. et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure // *Am. Heart. J.* – 2010. – Vol. 160. – P. 1142–1148.

15. Ye Z., Smith C., Kullo I.J. Usefulness of Red Cell Distribution Width to Predict Mortality in Patients with Peripheral Artery Disease // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107 (8). – P. 1241–1245.

16. Uyarel H., Ergelen M., Cicek G. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* – 2011. – Vol. 22. – P. 138–144.

17. Azab B., Torbey E., Hatoum H. et al. Usefulness of Red Cell Distribution Width in Predicting All-Cause Long-Term Mortality after Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Cardiology.* – 2011. – Vol. 119. – P. 72–80.

18. Cauthen C.A., Tong W., Jain Anil., Tang W.H.W. Progressive Rise in Red Cell Distribution Width Is Associated with Disease Progression in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure // *J. Card. Fail.* – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 146–152.

19. Lou Y.F., Wang M.Y., Mao W.L. Clinical Usefulness of Measuring Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Hepatitis B // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (5). – e37644.

20. Chen B., Ye B., Zhang J., Ying L., Chen Y. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (7). – e68780.

21. Tekce H., Tekce B.K., Aktas G., Tanrisev M., Sit M. The Evaluation of Red Cell Distribution Width in Chronic Hemodialysis Patients // *Int. J. Nephrol.* – 2014. – Published online Mar 30, 2014. doi: 10.1155/2014/754370.

22. Hunziker S., Celi L.A., Lee J., Howell M.D. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16 (3). – R89.

23. Kim Ch.H., Park J.T., Kim E.J., Han J.H. et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17 (6). – R282.

24. Braun E., Domany E., Kenig Y., Mazor Y. et al. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15 (4). – R194.

25. Koma Y., Onishi A., Matsuoka H., Oda N. et al. Increased Red Blood Cell Distribution Width Associates with Cancer Stage and Prognosis in Patients with Lung Cancer // *PLoS One.* – 2013. – 8 (11). – e80240.

26. Kario K., Matsuo T., Nakao K., Yamaguchi N. The correlation between red cell distribution width and serum erythropoietin titres // *Clin. Lab. Haematol.* – 1991. – Vol. 13 (2). – P. 222–223.

27. Lippi G., Targher G., Montagnana M. et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 68 (8). – P. 745–748.

28. Emans M.E., van der Putten K., van Rooijen K.L. et al. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17 (8). – P. 626–633.

29. Allen L.A., Felker G.M., Mehra M.R. et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 230–238.

30. Руководство по гематологии. В 3 т. / М.Г. Абрамов [и др.] / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – 280 с.

Руководство по гематологии. В 3 т. / М.Г. Абрамов [и др.] / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – 280 с.

31. Егорова Е.Н. RDW как маркер гипоксического состояния тканей / Егорова Е.Н., Пустовалова Р.А., Горшкова М.А. // Клиническая лабораторная диагностика, 2014. – № 9. – С. 59.

Егорова Е.Н. RDW как маркер гипоксического состояния тканей / Егорова Е.Н., Пустовалова Р.А., Горшкова М.А. // Клиническая лабораторная диагностика, 2014. – № 9. – С. 59.

Егорова Елена Николаевна (контактное лицо) – д. м. н., заведующая кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Тел. 8-910-939-29-37; e-mail: enegor@mail.ru.

УДК 616.61

Т.Д. Верещагина

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ: ПРИГЛАШЕНИЕ К ДИСКУССИИ

Кафедра внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Автор представляет современную классификацию заболеваний почек и частное мнение клинициста по особенностям ее практического применения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичная нефропатия, хроническая почечная недостаточность, Международная классификация болезней.

SECONDARY NEPHROPATHY: INVITATION TO DISCUSSION

T.D. Vereshchagina

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky

The author presents the literature data on the current classification of renal disease and the personal opinion of the clinician on the specifics of its practical application.

Keywords: chronic kidney disease; secondary nephropathy, chronic renal failure, International Classification of Diseases.