

К вопросу о важности правильной интерпретации общего анализа крови

Н. А. Соколова, к.м.н., доцент кафедры¹

М. И. Савина, д.б.н., проф. кафедры¹

О. С. Шохина, зав. клинико-диагностической лабораторией²

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 7» Департамента здравоохранения г. Москвы

On importance of correct interpretation of complete blood count

N. A. Sokolova, M. I. Savina, O. S. Shokhina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, City Children's Polyclinic No. 7; Moscow, Russia

Резюме

Рассмотрен клинический случай выявления острого лимфобластного лейкоза у ребенка 2 лет 11 месяцев, у которого наблюдалась нейтропения в течение 5 месяцев, и он получал противовирусную терапию. На конкретном примере показана важность правильной и своевременной интерпретации показателей общего анализа крови, особенно числа нейтрофилов.

Ключевые слова: **общий анализ крови, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, острый лимфобластный лейкоз, интерпретация результатов общего анализа крови.**

Summary

We would like to present the case the manifestation of acute lymphoblastic leukemia in 2-year-old and 11-month child was treated with antiviral therapy during several month. We retrospectively analyzed hemogram's values of the child and the importance of correct and timely interpretation of complete blood count is once again evidently demonstrated.

Key words: **hemogram, anemia, thrombocytopenia, neutropenia, acute lymphoblastic leukemia, interpretation of complete blood count.**

Клинический (общий) анализ крови — это один из самых распространенных рутинных лабораторных тестов в настоящее время. Изменения показателей общего анализа крови (ОАК) часто бывают неспецифичны, но в большинстве случаев играют важную роль, служат отправной точкой в диагностике большинства гематологических заболеваний.

При интерпретации результатов исследования на первом этапе необходимо сопоставить полученные данные для каждого показателя ОАК с референсными диапазонами с учетом пола и возраста больного. Ряд сложностей возникают при интерпретации изменений лейкоцитарной формулы. В настоящее время лейкоцитарная формула может быть подсчитана методом световой микроскопии окрашенных по Романовскому-Гимзе мазков периферической крови или в автоматическом режиме при использовании методов лазерного светорассеяния, цитохимических и других, что позволяет дифференцировать лейкоциты на пять и более популяций. Результаты, которые получает врач-клиницист, всегда представлены в виде процентного содержания различных видов лейкоцитов, а также часто в виде абсолютного их числа. Обращать внимание в первую очередь необходимо на абсолютное содержание клеток, а изменения относительных величин популяций лейкоцитов (процент) не всегда идут параллельно с изменением их концентрации в единице объема крови.

В случае если абсолютное число популяций лейкоцитов не определено гематологическим анализатором, то его легко рассчитать. Например, если концентрация лейкоцитов у пациента $9,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы

составили 4%, сегментоядерные — 60%, то абсолютное содержание нейтрофилов рассчитывается следующим образом: $64\% \times 9,3 \times 10^9/100\% = 5,95 \times 10^9/\text{л}$.

Онкогематологические заболевания чаще всего до момента клинической манифестации протекают латентно, с минимальным набором клинических проявлений, значительное количество которых неспецифично и может маскироваться у взрослых пациентов симптомами хронических соматических заболеваний. Подходы для ранней диагностики гемобластозов до момента появления специфических жалоб у пациента не разработаны. В настоящее время остается актуальным высказывание И. А. Кассирского: «Правильный учет гемограммы помогает разобраться в сложной диагностической обстановке и, напротив, — недооценка картины крови приводит к частым диагностическим ошибкам» [2]. Чрезвычайно важно сопоставлять клиническую картину заболевания и картину периферической крови, обязательно в рамках дифференциальной диагностики, не отдавая излишнего предпочтения часто встречающимся нозологиям (инфекционные и аллергические заболевания, железодефицитная анемия и т. д.).

Рассмотрим клинический случай, наглядно демонстрирующий необходимость своевременной правильной оценки изменений в ОАК.

Клиническое наблюдение

Anamnesis vitae пациента Б. Пациент Б. родился 13.01.2016 от пятой беременности, четвертых родов. Трое первых родов завершились рождением здоровых детей,

четвертая беременность была замершая. Четвертые роды были своевременными в головном предлежании в 39 недель и 2 дня. Рост ребенка при рождении составил 51 см, вес — 3150 г, оценили по шкале Апгар 8 / 9 баллов. Раннее развитие соответствовало возрасту, ходить самостоятельно начал с 10 месяцев, первые слова сказал в 12 месяцев. Ребенок был на искусственном вскармливании.

Anamnesis morbi пациента Б.

В июле 2018 года ребенок Б. в возрасте 2 лет 6 месяцев проходил плановое обследование перед проведением вакцинации, в которое входит выполнение ОАК.

ОАК от 12.07.2018 (исследование было выполнено с помощью 3-diff-гематологического анализатора и методом световой микроскопии окрашенных мазков периферической крови):

- гемоглобин — 129 г/л;
- эритроциты — $5,41 \times 10^{12}/л$;
- гематокрит — 39,8 %;
- MCH = 23,8 пг (26–32 пг);
- MCHC = 324 г/л (300–380 г/л);
- MCV = 74 фл (80–95 фл);
- RDW — 13,6 % (11,5–14,5 %);
- лейкоциты — $4,8 \times 10^9/л$;
- тромбоциты — $217 \times 10^9/л$;
- СОЭ — 5 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова);
- палочкоядерные нейтрофилы — 1 %;
- сегментоядерные нейтрофилы — 20 %;
- эозинофилы — 3 %;
- лимфоциты — 71 %;
- моноциты — 5 %.

Врач клинической лабораторной диагностики уведомил лечащего врача о наличии у пациента нейтропении — абсолютное число нейтрофилов составило $1 \times 10^9/л$. Основная функция нейтрофилов — борьба с микроорганизмами путем фагоцитоза, также они участвуют в воспалительной реакции, продуцируя целый ряд цитокинов, например, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α. Фактически данные клетки представляют собой первую линию защиты от повреждающих организм агентов [1]. При снижении числа нейтрофилов увеличивается риск развития в первую очередь бактериальных инфекций [1]. Классическое определение нейтропении — это состояние, при котором наблюдается снижение абсолютного числа нейтрофилов до $1,5 \times 10^9/л$ и менее у детей старше 1 года и взрослых [1, 6]. Согласно другим авторам, нейтропения — снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,1 \times 10^9/л$ у детей старше 1 года [3]. В рассматриваемом случае у ребенка, какими бы критериями мы ни руководствовались, была выявлена бессимптомная нейтропения. Однако на снижение числа нейтрофилов педиатр внимания не обратила, вакцинация была проведена, повторный ОАК не был рекомендован. Если обратиться к клиническим рекомендациям, то в федеральных рекомендациях по диагностике и лечению детей с врожденной нейтропенией есть указание, что если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, необходимо повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после

выздоровления от инфекции [5]. В данном случае инфекционного заболевания не было, что тем более требовало уточнения причин появления нейтропении и исключения случайной ошибки в ходе выполнения ОАК.

Начиная с сентября 2018 года ребенок Б. часто болеет инфекционно-воспалительными заболеваниями. В сентябре зарегистрирована лейкопения за счет нейтропении в ОАК. Педиатром начат поиск причин нейтропении. Нейтропении развиваются часто на фоне инфекционных заболеваний, опухолей, вытесняющих нормальные ростки кроветворения, при появлении аутоантител к нейтрофилам (первичная аутоиммунная нейтропения или вторичная [на фоне системных заболеваний соединительной ткани], при иммунодефицитных заболеваниях, мегалобластной анемии и дефиците меди [1]. В ходе проведения молекулярно-генетических исследований у пациента Б. в октябре 2018 года выявлена герпетическая инфекция (результаты анализа: цитомегаловирус — 0 копий/мл, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — 0 копий/мл, вирус герпеса человека шестого типа — 360 копий/мл. Действительно, наиболее частой причиной нейтропений являются вирусные инфекции (особенно возбудители: цитомегаловирус, ВЭБ, вирус иммунодефицита человека, парвовирус). Были выполнены ряд биохимических и иммунологических исследований, в ходе которых выявлено только увеличение уровня С-реактивного белка до 8,9 мг/л. Клинико-лабораторных данных в пользу аутоиммунной патологии получено не было. Обращает на себя внимание ОАК от 27.11.2018:

- гемоглобин — 117 г/л;
- эритроциты — $4,25 \times 10^{12}/л$;
- гематокрит — 34,5 %;
- MCH = 27,5 пг (26–32 пг);
- MCHC = 339 г/л (300–380 г/л);
- MCV = 81 фл (80–95 фл);
- RDW — 15,2 % (11,5–14,5 %);
- лейкоциты — $3,2 \times 10^9/л$;
- тромбоциты — $156 \times 10^9/л$;
- СОЭ — 16 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).

У пациента имеется трехростковая цитопения и зарегистрирована абсолютная нейтропения — уровень нейтрофилов составил $0,1 \times 10^9/л$, то есть состояние агранулоцитоза. Агранулоцитоз — жизнеугрожающее состояние, которое диагностируется при снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/л$ [1]. Педиатр направляет пациента Б. на консультацию к гематологу. В ходе осмотра 03.12.18 гематолог выявил увеличение печени на 1 см ниже края реберной дуги. По результатам обследования был поставлен диагноз «D 70 — агранулоцитоз. Лейко-нейтропения. Смешанная герпетическая инфекция: ВЭБ, герпес шестого типа». Назначены противовирусная терапия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, тимуса, ОАК один раз в неделю. При ультразвуковом исследовании обнаружено увеличение селезенки, значительное усиление сосудистого рисунка печени.

08.12.18 и 09.12.10 у пациента Б. отмечались рвота, диарея, подъем температуры до $37,5^\circ\text{C}$. Педиатр рекомендовала повторную консультацию у гематолога. В ОАК от 10.12.18

нарастание анемии (гемоглобин — 103 г/л), тромбоцитопении ($123 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютное число нейтрофилов — $0,06 \times 10^9/\text{л}$. По результатам обследования от 11.12.18 гематологом рекомендовано продолжить противовирусную терапию, при дальнейшей отрицательной динамике исследовать уровень антител к нейтрофилам, при ухудшении состояния показана госпитализация в стационар. Мамой ребенка 15.12.18 обнаружена опухоль за правым ухом. При осмотре педиатром выявлено увеличение заушного лимфатического узла справа. По данным ультразвукового исследования отмечены гепатоспленомегалия, лимфаденит правого заушного лимфатического узла с нарушением дифференцировки его структуры. Педиатр выдал направление на госпитализацию в стационар. Однако родители продолжили лечение на дому. 18.12.18 у ребенка *Б.* наблюдается подъем температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$ без катаральных явлений, родителями было начато самостоятельно лечение цефиксимом. Ухудшение состояния пациента *Б.* 21.12.18, ребенок был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение стационара и сразу госпитализирован в гематологическое отделение. Пациенту была выполнена костномозговая пункция, в миелограмме было обнаружено 94% бластов. После проведения ряда уточняющих исследований был выставлен клинический диагноз «острый лимфобластный лейкоз, иммуновариант В-II, гиперплоидный клон с трисомией 4, 10, 17. ЦНС статус 1. Первый острый период от 12.18». Начато соответствующее варианту острого лейкоза лечение.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 25% случаев от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 новых случаев на 100 тысяч детей в год [4]. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2–5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики — 1,4:1 [4]. Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Наиболее частые проявления ОЛЛ: анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести; наличие опухолевой массы в виде органомегалии, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и масс в средостении; в некоторых случаях развивается болевой синдром, связанный с поражением костей, появлением клинических признаков поражения ЦНС и поражением кожи [4].

Ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных пациента *Б.* показывает, что первые признаки заболевания в виде нейтропении появились еще в июле 2018 года. Ребенок входил в группу, для которой отмечена самая высокая частота встречаемости ОЛЛ в детском возрасте, — ему было 2,5 года, ребенок мужского пола. На первом этапе активного обследования пациента осенью 2018 года совершенно верно были включены в круг дифференциальной диагностики инфекционные и ауто-

иммунные заболевания, но недостаточно внимания было уделено возможности развития у него неоплазий. Согласно клиническим рекомендациям дифференциальную диагностику ОЛЛ рекомендуется проводить с инфекциями прежде всего вирусной этиологии (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, парвовирусная [В 19], аденовирусная), а также с бактериальной (токсоплазмоз), затем с неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии), с метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга) с аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) [4]. Эти положения следует учитывать и при рассмотрении причин цитопений, какую бы этиологию данных состояний мы ни ставили во главе диагностического поиска.

При анализе причин нейтропении, двух- или трехростковой цитопении обязательно должна быть онконастороженность. В круг дифференциальной диагностики у детей обязательно следует включать острые лейкозы. Врачам клинической лабораторной диагностики необходимо внимательно исследовать окрашенные мазки периферической крови в подобных случаях, поскольку чрезвычайно важно не пропустить бласты при подсчете лейкоцитарной формулы. Следует помнить, что обычно при остром лейкозе число лейкоцитов снижено или находится в пределах референтных значений, а число бластных клеток не обязательно велико.

Изменения в ОАК крови не позволяют точно поставить диагноз того или иного заболевания, но всегда свидетельствуют о наличии патологии. При выявлении отклонений показателей в ОАК от референтных значений следует проанализировать возможные причины для конкретного пациента и продумать дальнейший план клинико-лабораторного обследования с учетом возможности установления этиологии обнаруженных изменений. Следует всегда помнить, что «нельзя трактовать реакции крови в отрыве от клиники; динамика этих реакций изменчива вместе с клиническим течением болезни...» [2].

Список литературы

1. Гематология / онкология детского возраста (под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой). — М.: ИД Медпрактика-М. — 2004. — 792 с.
2. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Государственное издательство медицинской литературы. — 1962. — 811 с.
3. Мельничук О. С. Показатели гемограммы и сывороточные маркеры воспаления при фебрильных инфекциях у детей: дис...к.м.н. 14.03.10. — ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». — М. — 2014. — 96 с.
4. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Румянцева Ю. В., Карачунский А. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: nodgo.org/sites/default/files/20.%20ОЛЛ.pdf. — 03.04.2019.
5. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Щербина А. Ю. Федеральные рекомендации по диагностике и лечению детей с врожденной нейтропенией. [Электронный ресурс]. — Москва. — 2015. Режим доступа: nodgo.org/sites/default/files/10.%20Врожд%20нейтропения.pdf. — 03.04.2019.
6. David C. Dale, Audrey Anna Bolyard An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia // *Curr Opin Hematol.* — 2017. — Vol. 24. — № 1. — p. 46–53.

