

Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у новорожденного с тяжелой гемолитической болезнью

М.В. Артюшевская¹, Н.Н. Климович¹, А.П. Сухарева², А.М. Козарезова^{1,2}, Я.В. Печинская², А.А. Русак³

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Минск, Республика Беларусь;

³Научно-производственное унитарное предприятие «Белреамед», Минская область, Республика Беларусь

Evaluation of erythrocyte and reticulocyte indices in a newborn with severe hemolytic disease

M.V. Artiushevskaya¹, N.N. Klimkovich¹, A.P. Sukhareva², A.M. Kozarezova^{1,2}, Ya.V. Pechinskaya², A.A. Rusak³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus;

³Research and Production Unitary Enterprise «Belreamed», Minsk region, Republic of Belarus

Достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного. Однако развитие анемии у новорожденного ребенка вследствие данного заболевания остается актуальной проблемой как для неонатолога, так и для педиатра. У таких детей особое значение приобретает комплексная оценка гемограммы. Изучение эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей общего анализа крови необходимо для определения прогностических критериев восстановления гемопоэза и определения статуса дефицита железа. Представлено клиническое наблюдение новорожденного ребенка с развитием анемии вследствие гемолитической болезни плода и новорожденного. Проведен динамический анализ показателей ретикулоцитов (абсолютного и относительного количества) и фракций ретикулоцитов. Установлено повышение абсолютного и относительного количества ретикулоцитов преимущественно за счет фракции незрелых ретикулоцитов при развитии анемии у новорожденного ребенка. Такие показатели, как содержание гемоглобина в ретикулоцитах, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците в общем анализе крови у младенца, в течение неонатального периода сохранялись в пределах референтных значений. Полученные данные позволили определить персонализированный подход к лечению анемии и избежать гемотрансфузии у данного ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь новорожденного, анемия, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, незрелые ретикулоциты.

Для цитирования: Артюшевская М.В., Климович Н.Н., Сухарева А.П., Козарезова А.М., Печинская Я.В., Русак А.А. Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у новорожденного с тяжелой гемолитической болезнью. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 101–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-101-106

Currently, significant progress has been made in the prevention, diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn. However, the development of anemia in a newborn child due to this disease remains an urgent problem for both neonatologists and pediatricians. In such children, a comprehensive assessment of the hemogram is of particular importance. The study of erythrocyte and reticulocyte parameters of a general blood test is necessary to determine prognostic criteria for the restoration of hemopoiesis and determine the status of iron deficiency. A clinical observation of a newborn child with the development of anemia due to hemolytic disease of the fetus and newborn is presented (clinical case). A dynamic analysis of reticulocyte parameters (absolute and relative numbers) and reticulocyte fractions was carried out. An increase in reticulocytes (absolute and relative numbers) was established, mainly due to the fraction of immature reticulocytes during the development of anemia in a newborn child. Such indicators as the hemoglobin content in reticulocytes, the average hemoglobin content in an erythrocyte, the average hemoglobin concentration in an erythrocyte in a general blood test in an infant during the neonatal period remained within the reference values. The data obtained made it possible to determine a personalized approach to the treatment of anemia and avoid blood transfusion in this child.

Key words: newborns, hemolytic disease of the newborn, anemia, hemoglobin content of reticulocytes, immature reticulocytes.

For citation: Artsiushevskaya M.V., Klimkovich N.N., Sukhareva A.P., Kozarezova A.M., Pechinskaya Yau.V., Rusak A.A. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte indices in a newborn with severe hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(2): 101–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-101-106

В настоящее время достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного. Однако развитие осложнений у новорожденного ребенка вследствие данного заболевания остается актуальной проблемой как для неонатолога, так и для педиатра. В соответствии с Международной статистической классификацией болезней

и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) диагноз гемолитическая болезнь плода и новорожденного с кодом P55 относится в класс болезней «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде». В Республике Беларусь за 2020 г. заболеваемость данной патологией составила 6,41 на 1000 живорожденных. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного служит одной

из причин развития у ребенка таких осложнений, как билирубиновая энцефалопатия, тромбоцитопения, внутрипеченочный холестаз, гемолитическая анемия, что представляет серьезную опасность для его жизни и нормального развития [1, 2]. Согласно данным литературы у 83% детей с гемолитической болезнью плода и новорожденного развивается поздняя анемия [3].

В практику современной лабораторно-диагностической службы вошли гематологические анализаторы, в которых используется метод флуоресцентной проточной цитометрии. Использование этого метода дает возможность дифференцированного определения ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей крови. Наряду с общим подсчетом ретикулоцитов, данный вид анализаторов обеспечивает их разделение на различные фракции в зависимости от степени зрелости, что наиболее адекватно отражает состояние эритропоэза, поскольку ретикулоциты дифференцируются в эритроциты в периферической крови за 1,5–2 дня и содержат то количество гемоглобина, которое синтезировалось в них в последние 60 ч [4]. Эта информация служит важным дополнением для понимания патогенеза анемического синдрома и состояния обмена железа у пациента [5]. Получить дополнительное представление о качестве незрелых эритроцитов можно благодаря оценке уровня гемоглобинизации ретикулоцитов (Ret-He), который является расширенным клиническим параметром, полезным при выборе тактики лечения пациентов с анемией [6]. В ряде работ обсуж-

дается использование ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей как предикторов и диагностических маркеров при развитии патологических процессов в организме [7]. Приводим анализ клинических и лабораторных данных, а также тактику ведения новорожденного ребенка З. с тяжелой формой гемолитической болезни плода и новорожденного (клинический случай) по системе резус (RH).

Клинический случай. Ребенок родился от 6-й беременности (в 2006 и 2014 гг. срочные роды без особенностей, в 2009, 2011 и 2015 гг. медицинский аборт), паритет родов З. С 16–17 нед беременности выявлены аллоиммунные антиэритроцитарные анти-D-антитела системы RH в титре 1:8, с 35-й недели беременности увеличились до 1:64, к моменту родов — 1:4096 (метод гелевых технологий). Фенотип эритроцитов: A(II) ccdee, Kell-положительная. Согласно Клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 №17 с 18 нед беременности проводилось ультразвуковое исследование плода с доплерометрией для оценки пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии как маркера анемии. По данным доплерометрии признаков анемии у плода до доношенного срока выявлено не было. В сроке гестации 38 нед (266 дней) беременной женщине в плановом порядке выполнена операция кесарева сечения в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО»). Родился доношенный мальчик З. с массой тела 3540,0 г, ростом 54,0 см. Околоплодные воды желтые. Пуповина окрашена в желтый цвет. Состояние новорожденного при рождении тяжелое за счет гемолитической болезни новорожденного. При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты: прямая проба Кумбса положительная, фенотип эритроцитов O(I) CcDee, Kell-положительный; общий билирубин в пуповинной крови составил 144 мкмоль/л, концентрация гемоглобина 125 г/л, количество эритроцитов $3,42 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 39%. Выставлен диагноз: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, RH(D)-изоиммунизация [P55.1 код по МКБ-10], желтушно-анемическая форма, тяжелое течение.

Обследование и лечение новорожденного З. проводилось согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. №34. В отделении анестезиологии и реанимации новорожденных УЗ «КРДМО» осуществлялись введение внутривенного иммуноглобулина, операция заменного переливания крови, инфузионная терапия, фототерапия, антибактериальная терапия, профилактика кандидоза и геморрагической болезни. На 9-е сутки жизни для дальнейшего лечения и наблюдения ребенок

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Аргюшевская Марина Владимировна — к.м.н., асс. кафедры неонатологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0009-0007-5580-729X

e-mail: 6579542@bk.ru

Климкович Наталья Николаевна — д.м.н., зав. кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7645-3952

Козарезова Анна Михайловна — асп. кафедры детской онкологии, гематологии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, врач-неонатолог Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009-0001-9892-8346

220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

Сухарева Анастасия Павловна — врач-неонатолог, зав. педиатрическим отделением для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) Клинического родильного дома Минской области,

ORCID: 0009-0003-4103-7678

Печинская Яна Валентиновна — врач-интерн Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009-0006-4490-3721

220076 Республика Беларусь, Минск, ул. Франциска Скорины, д. 16

Русак Андрей Александрович — магистр б.н., рук. проекта лабораторных систем и инноваций унитарного предприятия «Белреамед»,

ORCID: 0009-0006-1514-8608

223060 Республика Беларусь, Минская область, Минский район, с/с Новодворский, д. 40, корп. 2

переведен в педиатрическое отделение для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенными) УЗ «КРДМО». В плане ведения продолжена фототерапия, назначены фолиевая кислота и витамин D₃. Динамика концентрации гемоглобина, общего билирубина и тактика лечения гемолитической болезни новорожденного у новорожденного З. представлены на рис. 1.

На фоне лечения на 2-е сутки жизни наблюдалось повышение уровня гемоглобина со 125 до 147 г/л (число эритроцитов $4,93 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 43%); уровень общего билирубина снизился с 169,9 до 84,5

мкмоль/л (см. рис. 1; см. таблицу). В то же время к 4-м суткам жизни после кратковременного снижения на фоне заменного переливания крови отмечено увеличение уровня общего билирубина до 281,7 мкмоль/л. С 7-х суток определилось динамическое снижение концентрации гемоглобина, и на 28-е сутки она составила 66 г/л (эритроцитов $2,25 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 19%).

Показатель MCV при рождении составил 116 фл. На 2-е сутки (после заменного переливания крови) он снизился до 88 фл. Значения показателей MCH, MCHC в течение всего неонатального периода соответствовали референтным значениям.

Таблица. Динамика показателей общего анализа крови у ребенка З. в неонатальном периоде

Table. Dynamics of general blood test parameters in child Z. in the neonatal period

Дни жизни пациента	Показатель				
	эритроциты, $10^{12}/л$	гематокрит, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л
1-й	3,42	39	116	36	313
2-й	4,93	43	88	29	337
4-й	5,11	44	86	29	338
7-й	3,96	33,9	85,6	29,8	348
10-й	3,75	31,7	84,5	28,5	338
11-й	3,48	30	86	29	340
21-й	2,73	23	86	29	340
28-й	2,25	19	87	29	335
34-й	2,48	22,2	89,5	30,2	338
53-й	2,58	22,1	85,6	27,6	312
3 мес	4,01	29,3	73,1	27,7	379
4 мес	5,14	39,9	77,7	25,7	331

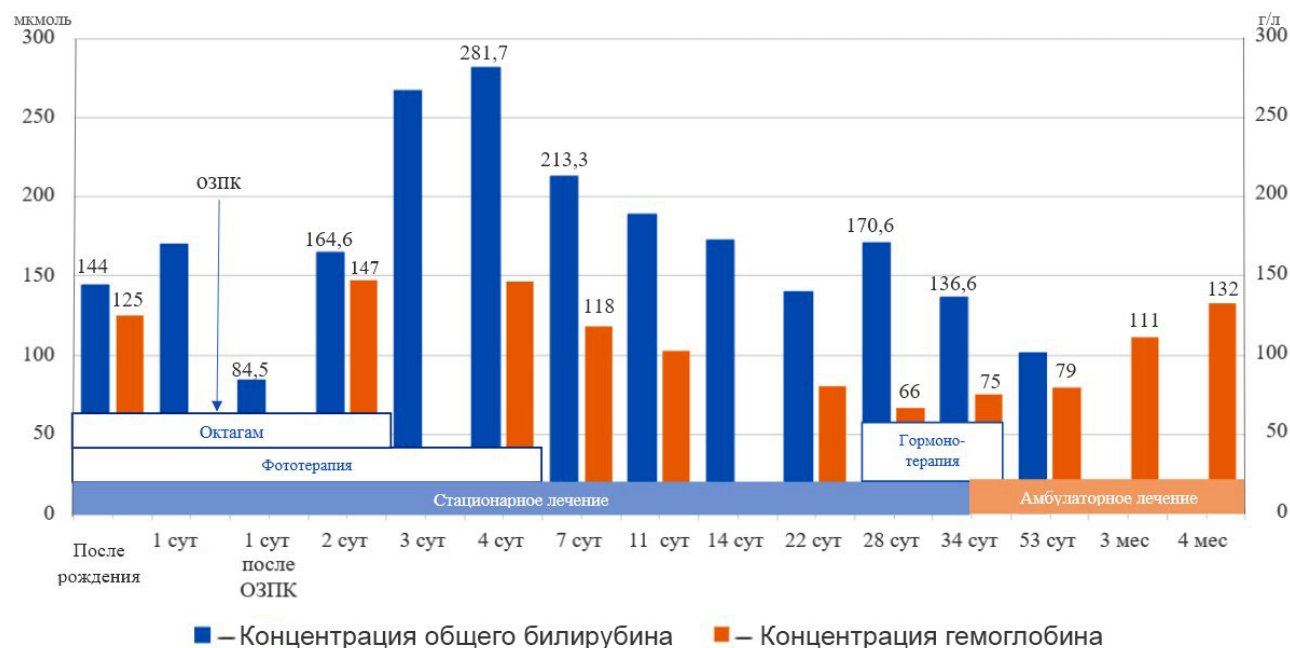


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина, общего билирубина и тактика лечения гемолитической болезни новорожденных у больного З.

ОЗПК — операция заменного переливания крови.

Fig. 1. Dynamics of changes in hemoglobin, total bilirubin and treatment of hemolytic disease of the newborn in patient Z.

Одновременно проводилась оценка динамики ретикулоцитарных показателей (рис. 2). Отмечен компенсаторный выброс ретикулоцитов к 4-м суткам жизни в ответ на гипоксию вследствие развившейся анемии (см. рис. 2). В дальнейшем на фоне заменного переливания крови отмечалось снижение эритропоеза, которое достигало своего максимума к 7-м сут-

кам жизни. Затем следовала активизация синтеза ретикулоцитов с $17,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,44%) до $78,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,5%) одновременно с прогрессированием анемии. Параллельно проанализированы параметры, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов (рис. 3). Отмечено увеличение фракции незрелых ретикуло-

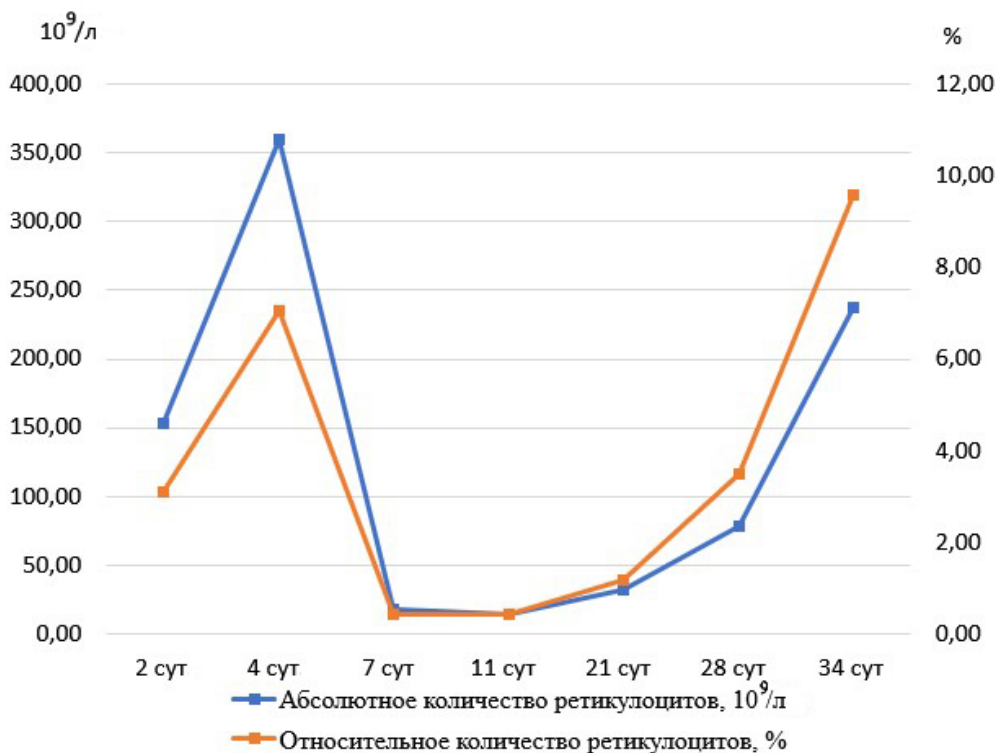


Рис. 2. Динамика количества ретикулоцитов у новорожденного З. в неонатальном периоде.
Fig. 2. Dynamics of the number of reticulocytes in a newborn Z. in the neonatal period.

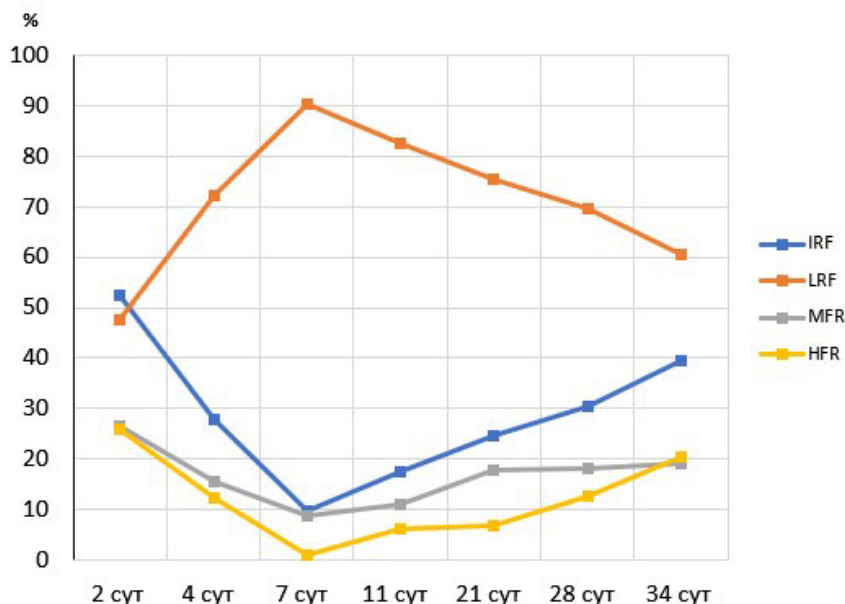


Рис. 3. Сравнительный анализ фракций ретикулоцитов у ребенка З.
IRF — фракция незрелых ретикулоцитов, LRF — фракция малых зрелых ретикулоцитов, MFR — фракция средних ретикулоцитов, HFR — фракция больших незрелых ретикулоцитов.
Fig. 3. Comparative analysis of reticulocyte fractions in newborn Z.

цитов (IRF) с 9,6% на 7-е сутки до 30,5% на 28-й день жизни новорожденного ребенка.

С учетом сложности клинического случая на 28-е сутки проведен междисциплинарный консилиум с участием неонатологов и детского онколог-гематолога. Состояние ребенка на момент осмотра оценивалось как средней степени тяжести по основному заболеванию. Кожный покров бледный с субиктеричным оттенком, чистый. Головка конфигурирована, большой родничок 1,0×1,0 см, не напряжен. Физиологические рефлексы вызываются. Подкожный жировой слой нормальный. Дыхание носовое, ровное. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Число дыханий 46 в минуту. Частота сердечных сокращений 148 уд/мин. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум, связанный со снижением вязкости крови вследствие анемии (при эхокардиографии патология не выявлена, результаты электрокардиографии в пределах возрастной нормы). Живот мягкий, безболезненный. Пупочная область сухая, пупочная ранка эпителизирована. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. На грудном вскармливании. Положительная динамика массы тела. Анализ кислотно-основного состояния: pH 7,4, pCO₂ 36,8 мм рт.ст., HCO₃ 18,7 ммоль/л, BE -3,2 ммоль/л, лактат 1,5 ммоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л.

По результатам консилиума сформулирован клинический диагноз: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, RH(D)-изоиммунизация [P55.1 код по МКБ-10], желтушная-анемическая форма. Тяжелое течение. Заменное переливание крови 18.10.2022.

Отмечено, что стойкое повышение количества ретикулоцитов и индекса незрелых ретикулоцитов с 7-х суток на фоне снижения уровня гемоглобина может свидетельствовать об активном выходе эритроидных клеток из костного мозга как компенсаторной реакции в ответ на анемию. С учетом клинического состояния ребенка и лабораторных данных

решено воздержаться от гемотрансфузии и провести короткий курс терапии глюкокортикостероидами с последующим лабораторным контролем. После курса терапии наблюдалось повышение концентрации гемоглобина до 75 г/л, гематокрита — до 22,2%, числа эритроцитов — до $2,48 \cdot 10^{12}$ /л, числа ретикулоцитов — до $237,6 \cdot 10^9$ /л (9,58%), IRF — 39,6%.

Проанализирована динамика содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в течение неонатального периода у новорожденного ребенка 3. Значения Ret-He колебались в пределах от 27,3 до 27,4 pg, что соответствует нормальным значениям референтного диапазона [8, 9]. Отмечено повышение IRF, что свидетельствует об усилении интенсивности эритропоэза, его напряженности и отсутствии возможности своевременной дифференцировки эритроидных предшественников. Такое соотношение ретикулоцитарных индексов, при котором на фоне увеличения фракции незрелых ретикулоцитов сохраняется нормальное содержание гемоглобина в ретикулоцитах, указывает на отсутствие дефицита железа в качестве причины анемии. На 34-е сутки жизни ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями продолжить прием фолиевой кислоты, с последующим лабораторным мониторингом гемограммы для решения вопроса о сроках назначения препаратов железа. К 4 мес у ребенка 3. состояние оценивалось как удовлетворительное, физическое развитие соответствовало возрастной норме, число эритроцитов в крови $5,14 \cdot 10^{12}$ /л, концентрация гемоглобина 132 г/л.

Заключение

Полученные данные динамике количества ретикулоцитов, а также соотношения их фракций позволили выбрать эффективную тактику лечения, избежать повторной гемотрансфузии и выписать ребенка под наблюдение участкового врача. Показатель Ret-He может быть использован для дифференциальной диагностики железодефицитных состояний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шейбак Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015; 1: 134–135. [Sheibak L.N. Modern concept of hemolytic disease features of the fetus and newborn. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 1: 134–135. (in Russ.)]
2. Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Сафаров А.А. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинические рекомендации. Неонатология: новости, мнения, обучение 2018; 6(2): 131–142. [Antonov A.G., Degtyarev D.N., Narogan M.V., Karpova A.L., Senkevich O.A., Sapharov A.A. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Clinical guidelines. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2018; 6(2): 131–142. (in Russ.)]
3. al-Alaiyan S., al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. J Perinat Med 1999; 27(2): 112–115. DOI: 10.1515/JPM.1999.014
4. Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(6): 692–696. [Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Machneva E.B., Vasilyeva T.M. Reticulocyte indices in diagnosis and control of effectiveness of treatment of iron deficiency conditions in children. Pediatricheskaya farmakologiya 2015; 12(6): 692–696. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i6.1494
5. Auerbach M., Staffa S.J., Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and

Responsiveness to Iron Therapy. Mayo Clin Proc 2021; 96(6): 1510–1519. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.10.042

6. Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Лазарева С.И. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците — точный показатель дефицита железа у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(6): 33–38. [Machneva E.B., Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Lazareva S.I. Average content of hemoglobin in reticulocyte — accurate iron deficiency indicator in adolescents. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2015; 94(6): 33–38. (in Russ.)]
7. Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза. Педиатрическая фармакология 2012; 9(6): 110–112. [Gordeeva O.B., Botvinyeva V.V., Namazova-Baranova L.S. Erythrocyte and reticulocyte indices in patients with inflammatory diseases of diverse genesis. Peditricheskaya farmakologiya 2012; 9(6): 110–112. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v9i6.5286
8. Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Морозова Н.А. и др. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. Вопросы диагностики в педиатрии 2010; 2(4): 17–21. [Baranov A.A., Semikina E.L., Melnichuk O.S., Gordeeva O.B., Namazova-Baranova L.S., Morozova N.A. et al. Reticulocyte indices in healthy children. Voprosy diagnostiki v pediatrii 2010; 2(4): 17–21. (in Russ.)]
9. Löfving A., Domellöf M., Hellström-Westas L., Andersson O. Reference intervals for reticulocyte hemoglobin content in healthy infants. Pediatr Res 2018; 84(5): 657–661. DOI: 10.1038/s41390-018-0046-4

Поступила: 25.01.24

Received on: 2024.01.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.