

Н. В. Строгая

РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ И ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ В ОЦЕНКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты исследования эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

Цель исследования заключалась в возможности ранней диагностики анемического синдрома у пациентов с ЮИА на основании изучения ретикулоцитарных индексов.

Материалы и методы. 118 пациентам с ЮИА в возрасте 11 (6; 14) лет был проведен общий анализ крови с определением ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей. В группу сравнения были включены 30 практически здоровых детей. В зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на группы.

Результаты и выводы. Выявлено достоверное снижение содержания гемоглобина ($p = 0,001$) менее 120 г/л у 22,9 % пациентов с ЮИА. Статистически достоверно отличие с группой сравнения снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p = 0,03$). Повышение содержания ретикулоцитов с преобладанием незрелых форм выявлено у 28,8 % пациентов с ЮИА. Снижение содержания гемоглобина в ретикулоците и эритроците выявлено в 28,8 и 44,9 % случаев. Системная форма заболевания оказывает влияние на эритропоэз в виде повышения содержания ретикулоцитов с увеличением содержания незрелых форм (37,5 %), снижения концентрации гемоглобина в ретикулоците и эритроците (25 и 58,8 %).

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, анемия, эритропоэз, ретикулоциты, анемия хронического заболевания, железодефицитные состояния.

N. V. Strohaya

INDICATORS OF RETICULOCYTES AND ERYTHROCYTES IN ASSESSMENT OF ANEMIC SYNDROME IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

The article presents the results of a study of erythrocyte and reticulocyte indices in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

The aim of the study was the possibility of early diagnosis of anemic syndrome in patients with JIA based on the study of reticulocyte indices.

Materials and methods. 118 patients with JIA at the age of 11 (6; 14) years underwent a general blood test with the determination of reticulocyte parameters. The comparison group included 30 healthy children.

Results and conclusions. Revealed a significant decrease in hemoglobin ($p = 0.001$) less than 120 g/l in 22.9 % of patients with JIA. A statistically significant difference from the comparison group was a decrease in the average concentration of hemoglobin in an erythrocyte ($p = 0.03$). An increase in the content of reticulocytes with a predominance of immature forms was found in 28.8 % of patients with JIA. A decrease in the hemoglobin content in the reticulocyte and erythrocyte was detected in 28.8 and 44.9 % of cases. The systemic form of the disease affects erythropoiesis in the form of an increase in the content of reticulocytes with an increase in the content of immature forms (37.5 %), a decrease in the concentration of hemoglobin in the reticulocyte and erythrocyte (25 and 58.8 %).

Key words: juvenile idiopathic arthritis, anemia, erythropoiesis, reticulocytes, anemia of chronic disease, iron deficiency conditions.

Поиск точных тестов для диагностики анемического синдрома у пациентов с хроническими воспалительными аутоиммунными заболеваниями, в том числе ювенильным идиопатическим артритом, обусловлен необходимостью ранней диагностики и проведения адекватной комплексной терапии у детей при ЮИА. Несмотря на сравнительно невысокую частоту встречаемости, ЮИА характеризуется неблагоприятным и прогрессирующим течением, приводящим в различные сроки к инвалидизации. Анемический синдром при данном заболевании имеет сложный генез, что обусловлено воспалительным процессом, алиментарными причинами, побочным действием проводимой базисной лекарственной цитостатической терапии (побочное действие метотрексата) [4]. Поэтому целесообразность такого скрининга среди детей для выявления анемического синдрома, для оценки регенераторной способности красного ростка крови и оценки запасов железа в ретикулоцитах обусловлена негативными последствиями заболевания для состояния здоровья растущего организма.

Традиционные методы, применяемые для диагностики анемии и железодефицитных состояний, имеют некоторые ограничения. Для этого обычно используют гематологические показатели, определяемые на автоматических анализаторах: содержание гемоглобина (Hb), гематокрит (Hct), количество эритроцитов (RBC), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC). Эти показатели доступны и недороги в определении, но имеют существенный недостаток, так как их изменение происходит если анемия существует длительное время, поэтому для более ранней диагностики анемического синдрома они малопригодны. Это объяснимо тем, что длительность жизни эритроцита составляет порядка 110–120 дней, а ретикулоцит находится в гемоциркуляции 1–2 дня, поэтому изменения в обмене железа и развитии анемического синдрома приводят к изменению характеристик ретикулоцитов раньше, чем возникают изменения в эритроцитах [1].

Данная проблема решается путем определения содержания гемоглобина в предшественнике эритроцита – ретикулоците (Ret-He), в определении относительной величины фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), которая характеризует эритропоэз и доступность железа для красного костного мозга [2]. По сравнению с традиционными вышеописанными гематологическими показателями преимуществом определения ретикулоцитарных индексов является получение более объективных данных о запасах железа в костном мозге, при этом не требуется дополнительного забора крови и дополнительных материальных затрат.

Отдельные публикации в зарубежных и отечественных изданиях посвящены исследованию возможности применения данных показателей у взрослых с различными заболеваниями, для оценки специфич-

ности и чувствительности определения ретикулоцитарных индексов для диагностики дефицита железа у подростков, у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза [1].

Цель настоящего исследования – установить возможность ранней диагностики анемического синдрома на основании ретикулоцитарных индексов у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Для этого производилось исследование традиционных эритроцитарных и рассматриваемых ретикулоцитарных индексов у детей с различными вариантами заболевания (суставной и системный вариант) на фоне различной длительности воспалительного процесса.

Материал и методы

Всего было обследовано 118 пациентов с ЮИА в возрасте 11 (6; 14) лет, находящихся на стационарном лечении в период с февраля 2017 г. по май 2022 г. в УЗ «2-я ГКБ» г. Минска. Средняя длительность заболевания составила 5 (1; 8) лет. По форме заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили дети с суставной формой (102 пациента), 2-ю группу – с системной формой (16 пациентов). В зависимости от количества пораженных суставов, были выделены подгруппы: с поражением одного сустава (моноартрит) составили 28 человек, с олигоартритом – 49, с полиартритом – 25. Группу сравнения составило 30 здоровых детей.

Всем 148 детям проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-800i» (Япония) с определением эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей.

В нашем исследовании оценены следующие показатели, характеризующие состояние ретикулоцитов: Ret – относительное количество ретикулоцитов (в %), Ret# – абсолютное количество ретикулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$). Степень зрелости ретикулоцитов оценена по следующим показателям: LFR (low fluorescence reticulocyte fractions, в %) – фракция ретикулоцитов с низкой флуоресценцией, отражающей низкое содержание РНК, их относят к зрелым ретикулоцитам; MFR (medium fluorescence reticulocyte fractions, в %) – фракция ретикулоцитов средней флуоресценции, отражающая среднее содержание РНК, их относят к незрелым ретикулоцитам; HFR (high fluorescence reticulocyte fractions, в %) – незрелые ретикулоциты, содержащие большое количество РНК.

Ret-He отражает текущее обеспечение эритропоэза железом (прим. за 24–48 ч). Снижение показателя характеризует снижение доступности железа для синтеза гемоглобина, рост, наоборот, переизбытке железа, как правило, на фоне лечения ЖДС. По данным Canals C. et al. значение ретикулоцитарного гемоглобина менее чем 28 пг свидетельствует о наличии у пациента ЖДС и снижении доступности железа для синтеза гемоглобина [2]. Показатель содержания гемоглобина в эритроците (RBC-He) рассчитывается на анализаторе на основании высокоуглового прямого рассеяния света. У здоровых людей

референтное значение RBC-He сравнимо со средним содержанием гемоглобина в эритроцитах (MCH).

Диагноз анемического синдрома выставлен на основании международных критериев ВОЗ, согласно которым анемия – это состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина ниже возрастной нормы, и, в большинстве случаев, количества эритроцитов и гематокрита в единице объема крови [3].

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 13.0 Для сравнения двух независимых групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Для оценки нескольких независимых групп использовался H-критерий Краскелла–Уоллиса. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что содержание эритроцитов ($p < 0,001$) и гемоглобина ($p = 0,001$) у пациентов с ЮИА имеет достоверные различия по сравнению с группой сравнения. При этом у 22,9 % детей с ЮИА выявлено снижение гемоглобина менее 120 г/л. Результаты сравнения рассматриваемых ретикулоцитарных показателей, эритроцитов и производных величин представлены в таблице 1.

Среди эритроцитарных показателей было выявлено статистически достоверное отличие с группой сравнения ($p = 0,03$) только средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). У 28,8 % пациентов с ЮИА было выявлено повышение относительного количества ретикулоцитов (Ret %) по сравнению с группой сравнения ($p = 0,04$), что, вероятно, свидетельствует о стимуляции эритропоэза у пациентов с ЮИА.

На усиление активности эритропоэза также указывает увеличение фракции незрелых ретикулоцитов (IRF, $p = 0,04$) за счет увеличения содержания высокофлуоресцентных или незрелых форм ретикулоцитов (HFR) у детей с ЮИА по сравнению с группой сравнения, $p < 0,001$. IRF – чувствительный маркер

активации эритропоэза. Увеличение такого показателя, как HFR, отмечается при стимуляции эритроидного роста костного мозга на фоне воспалительных процессов, алиментарных причин. Содержание ретикулоцитов низкой флуоресценции (или «зрелых» форм) характеризует показатель LFR. В группе детей с ЮИА в 35,6 % случаев отмечена тенденция к снижению данного показателя ниже нормы.

Различие в содержании гемоглобина в эритроците (RBC-He) и ретикулоците (Ret-He) у детей исследуемых групп статистически достоверно, $p < 0,001$ для обоих показателей. Снижение содержания гемоглобина в эритроците при ЮИА было выявлено у 44,9 % пациентов, снижение содержания гемоглобина в ретикулоците у 28,8 %, что косвенно свидетельствует о снижении функционально доступного железа в настоящее время.

По результатам исследования из таблицы 2 видно, что значение эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей зависит от формы ЮИА.

Так, при суставной форме заболевания более выражено снижение числа эритроцитов ($p < 0,001$) и гемоглобина ($p = 0,002$) по сравнению с группой сравнения и системной формой. Отмечено снижение гемоглобина в 25,5 % случаев. Изменение средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) у пациентов с суставной формой ниже по сравнению с группой сравнения, $p = 0,02$, что свидетельствует о более выраженной гипохромии эритроцитов при суставной форме.

Особенностью изменения ретикулоцитарных показателей при системной форме является повышение абсолютного и относительного содержания ретикулоцитов по сравнению с суставной формой ($p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно). Такие изменения количества ретикулоцитов были выявлены в 56,25 % случаев. При суставной форме по сравнению с группой сравнения выражено снижение содержания гемоглобина в ретикулоците, эритроците и повышении количества высокофлуоресцентных ретикулоцитов, $p < 0,001$ во всех случаях.

Таблица 1. Показатели содержания эритроцитов и ретикулоцитов, эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у пациентов с ЮИА и группы сравнения, Me (25; 75)

| Показатели | Группа сравнения | Дети с ЮИА | Достоверность различий (U; p) |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| RBC, $10^{12}/л$ | 4,9 (4,6; 5,3) | 4,6 (4,3; 4,9) | 945,50; $< 0,001^*$ |
| Hb, г/л | 137 (131; 153,5) | 128,5 (120; 137) | 920,50; $0,001^*$ |
| MCV, фл | 81,8 (77,5; 86,4) | 82,9 (78,2; 86,9) | 1531,00; 0,64 |
| MCH, пг | 29 (27,5; 30) | 28,5 (27; 29,5) | 1363,50; 0,19 |
| MCHC, г/дл | 34,8 (33,9; 35,4) | 33,5 (33; 34,6) | 1183,00; $0,03^*$ |
| Ret, % | 8,2 (6,8; 10,8) | 10,4 (6,8; 15) | 1328,50; $0,04^*$ |
| Ret# | 34,6 (31,2; 40,1) | 39,2 (29,8; 63,6) | 1407,00; 0,11 |
| IRF, % | 9,3 (7,8; 11,4) | 10,4 (7,9; 15,2) | 1323,50; $0,04^*$ |
| LFR, % | 89,6 (87,1; 94,1) | 89,6 (81,9; 92,7) | 1452,50; 0,16 |
| MFR, % | 9,7 (5,3; 11,8) | 9,2 (6,2; 15,3) | 1550,50; 0,36 |
| HFR, % | 0,7 (0,4; 0,9) | 1,4 (0,8; 2,4) | 684,50; $< 0,001^*$ |
| Ret-He, пг | 32,1 (30,1; 34) | 29,8 (27,8; 31,6) | 927,50; $< 0,001^*$ |
| RBC-He, пг | 28 (25,6; 29,6) | 25,9 (22,4; 27,7) | 985,00; $< 0,001^*$ |

Примечание. * Статистическая достоверность при $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у пациентов с различными формами ЮИА и группы сравнения, Ме (25; 75)

| Показатели | Группа сравнения | Форма идиопатического артрита | | Достоверность различий (U; p) | | |
|------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | Системная | Суставная | $U_{1-2}; p$ | $U_{1-3}; p$ | $U_{2-3}; p$ |
| RBC, $10^{12}/л$ | 4,9 (4,6; 5,3) | 5,1 (4,8; 5,2) | 4,6 (4,3; 4,8) | 605,50; 0,74 | 722,00; <0,001* | 346,00; <0,001* |
| Hb, г/л | 137 (131; 153,5) | 136 (131; 151) | 126 (119; 136) | 205,00; 0,9 | 715,50; <0,001* | 381,00; 0,002* |
| MCV, фл | 81,8 (77,5; 86,4) | 83,6 (77,6; 88) | 82,9 (78,9; 86,7) | 192,00; 0,44 | 1339,00; 0,67 | 731,00; 0,83 |
| MCH, пг | 29 (27,5; 30) | 28,9 (27,2; 29,6) | 28,4 (33,2; 34,8) | 181,50; 0,48 | 1182,00; 0,18 | 707,00; 0,68 |
| MCHC, г/дл | 34,8 (33,9; 35,4) | 34,1 (33,4; 35) | 34 (33,2; 34,8) | 172,50; 0,35 | 1010,50; 0,02* | 675,00; 0,49 |
| Ret, ‰ | 8,2 (6,8; 10,8) | 14,6 (9,5; 21,4) | 9,2 (6,7; 12,6) | 9,50; 0,002* | 1232,00; 0,12 | 496,00; 0,03* |
| Ret# | 34,6 (31,2; 40,1) | 63,6 (37,9; 97,6) | 38,2 (28,2; 53,1) | 102,00; 0,003* | 1305,00; 0,25 | 460,50; 0,01* |
| IRF, % | 9,3 (7,8; 11,4) | 11,1 (7,8; 18,5) | 10,3 (7,9; 15) | 150,00; 0,07 | 1173,50; 0,43 | 678,50; 0,52 |
| LFR, % | 89,6 (87,1; 94,1) | 88,3 (81,5; 92,4) | 89,6 (83,2; 92,7) | 167,00; 0,17 | 1285,50; 0,21 | 675,00; 0,49 |
| MFR, % | 9,7 (5,3; 11,8) | 10,3 (6,2; 15,5) | 9,2 (6,1; 15,1) | 179,00; 0,27 | 1371,50; 0,43 | 687,00; 0,56 |
| HFR, % | 0,7 (0,4; 0,9) | 1,8 (0,5; 3) | 1,2 (0,8; 2,3) | 101,50; 0,003* | 583,00; <0,001* | 651,00; 0,38 |
| Ret-He, пг | 32,1 (30,1; 34) | 29,2 (28,4; 31,6) | 29,9 (27,6; 31,6) | 106,00; 0,004* | 821,50; <0,001* | 755,00; 0,98 |
| RBC-He, пг | 28 (25,6; 29,6) | 24,2 (22,7; 27,9) | 26 (22,1; 27,7) | 91,50; 0,001* | 893,50; <0,001* | 719,50; 0,67 |

Примечание. * Статистическая достоверность при $p < 0,05$.

При сравнении показателей между суставной и системной формами выявлено: увеличение содержания как эритроцитов ($p < 0,001$), гемоглобина ($p = 0,002$), так и ретикулоцитов ($p = 0,01$) с преобладанием незрелых форм (HFR, $p < 0,001$), что обусловлено влиянием системного воспалительного процесса на интенсивность эритропоэза. Таким образом, системная форма стимулирует эритропоэз с последующим выходом в системный кровоток ретикулоцитов и эритроцитов с уменьшенным содержанием гемоглобина и незрелых форм ретикулоцитов по сравнению с суставной формой заболевания. При этом обе формы заболевания характеризуются снижением содержания гемоглобина в ретикулоците (28,4 % и 25 % соответственно) и эритроците (75 % и 58,8 % соответственно).

Проявление анемического синдрома у детей с ЮИА установлено у 22,9 % пациентов на основании снижения гемоглобина менее возрастной нормы. Изменение ретикулоцитарных показателей у пациентов с ЮИА характеризуется, повышением содержания ретикулоцитов с преобладанием незрелых форм в 28,8 % случаев, снижением содержания гемоглобина в ретикулоците и эритроците у 28,8 и 44,9 % пациентов. Влияние на состояние эритропоэза оказывает системная форма заболевания, что выражается в виде повышения содержания ретикулоцитов с увеличением содержания незрелых форм (37,5 %), снижения концентрации гемоглобина в ретикулоците и эритроците (25 и 58,8 %). В то же время для суставной формы заболевания характерно снижение содержания эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарных индексов, таких как MCHC (16,7 %).

Литературы

1. 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). – С. 110–112.
2. Canals, C., Remacha A. F., Sardá M. P. et al. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia // Haematologica. – 2005. – Т. 90(8). – P. 1133–1134.
3. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity // World Health Organization. – 2011. – P. 6. – Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>.
4. Lim, A. Y., Gaffney K., Scott D. G. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Т. 44(8). – P. 1051–1055. – DOI: 10.1093/rheumatology/keh685.

References

1. Gordeeva, O. B., Botvineva V. V., Namazova-Baranova L. S. Erythrocyte and reticulocyte indices in patients with inflammatory diseases of various origins // Pediatric pharmacology. – 2012. – № 9(6). – S. 110–112.
2. Canals, C., Remacha A. F., Sardá M. P. et al. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia // Haematologica. – 2005. – Т. 90(8). – P. 1133–1134.
3. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity // World Health Organization. – 2011. – P. 6. – Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>.
4. Lim, A. Y., Gaffney K., Scott D. G. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Т. 44(8). – P. 1051–1055. – DOI: 10.1093/rheumatology/keh685.

Поступила 16.01.2023 г.