

УДК 616.155.194.8–053.2–07:612.111:546.72

## ПРЕИМУЩЕСТВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПО СРАВНЕНИЮ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ФЕРРИТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ

Лозицкая А. А.<sup>2</sup>, Кувшинников В. А.<sup>1</sup>, Шенец С. Г.<sup>1</sup>, Новикова Л. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Из 38 самых значимых болезней заболевания, связанные с дефицитом железа, занимают первое место. Частота выявления железодефицитной анемии (ЖДА) у детей раннего возраста в Республике Беларусь остается высокой. С ЖДА связаны нарушения иммунной системы, задержка психомоторного развития. Диагностика ЖДА и латентного дефицита железа (ЛДЖ) непростая и связана зачастую с забором крови из вены для определения сывороточного ферритина (СФ), что особенно нежелательно у недоношенных и маловесных детей.

Лишен этих недостатков метод выявления железодефицитных состояний (ЖДС) с помощью определения гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), получаемого на обычном анализаторе крови.

Исследованы были 110 детей, проходивших лечение в различных отделениях УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Из них с ЖДА была выявлена у 37 пациентов, ЛДЖ — у 44, для сравнения обследована группа из 29 детей с нормальными показателями эритропоэза. Сравнивались показатели: гемоглобина, эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH), содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), содержание ретикулоцитов и биохимического анализа крови — сывороточного железа (СЖ), СФ и С-реактивного белка. В результате проведенного исследования подтвердилась высокая чувствительность определения Ret-He как раннего признака дефицита железа, по сравнению с определением СФ, в ряде случаев показавшего ложноположительный результат. Подтверждена высокая значимость таких показателей, как MCV, MCH в диагностике ЖДА и ЛДЖ.

**Ключевые слова:** анемия, дефицит железа, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, дети.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемией страдает примерно треть населения Земли и более 800 млн женщин и детей [7]. В 2010 г. на долю анемии, по разным оценкам, приходилось более 68 млн лет жизни с инвалидностью, что больше, чем для тяжелой депрессии, хронических респираторных заболеваний и травм, вместе взятых [1]. Частота железодефицитной анемии (ЖДА) в РФ за последние 25 лет снизилась с 33,7 до 25,7 % [7]. Снизилась она и в Беларуси, но у детей раннего возраста остается высокой [2].

Так, ЖДА с разной степенью достоверности ассоциирована с нарушениями им-

мунной системы и, следовательно, с ростом заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, кишечными инфекциями, с затяжным и осложненным течением бактериальных инфекций, в том числе отита [1, 2, 5]. Практически все занимающиеся данной проблемой исследователи признают влияние ЖДА и на психомоторное развитие детей [3].

Особенностью железодефицитных состояний (ЖДС) у детей является частое отсутствие четкой клинической симптоматики, особенно при дефиците железа (ДЖ) без анемии и ЖДА легкой степени [1]. Поэтому диагностика ЖДА основана на лабораторных

данных и биохимических показателей обмена железа (в том числе на исследовании ферритина сыворотки крови) для верификации диагноза. Эти подходы малопригодны и недостаточно эффективны для скрининга в условиях детской поликлиники. Кроме того, ферритин является острофазовым белком и при ряде патологических процессов в организме (воспалительные процессы, нарушения питания, опухоли и т. д.) дает ложноположительные результаты. Помимо этого, для исследования ферритина необходим забор крови из вены, а это особенно проблемно у недоношенных и маловесных детей, так как для них это значительная кровопотеря.

Традиционные эритроцитарные индексы, по данным научной литературы, не обладают достаточной чувствительностью при выявлении латентного дефицита железа (ЛДЖ) [6]. Кроме того, все большее значение приобретает проблема дифференциальной диагностики ЖДА с анемиями другого генеза, особенно у детей раннего возраста. Таким образом, существует потребность в разработке новых методов диагностики ЖДА у детей различных групп риска без существенного удорожания процедуры диагностики. Возможным решением проблемы является использование новых показателей, позволяющих установить ДЖ, таких как эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He).

В научной литературе описан метод выявления дефицита железа в ретикулоцитах при обычном анализе крови (из пальца), осуществляемом на современных автоматических анализаторах крови (накопление гемоглобина в ретикулоцитах — Ret-He). В Российской литературе существуют единичные статьи о применении Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА у взрослых и подростков [1, 4]. Внедрение этого метода в диагностику ЖДА и ЛДЖ позволяет избегать взятия крови из вены, что особенно важно у новорожденных, недоношенных и маловесных детей, и позволит сэкономить значительные средства, используемые для определение ферритина.

**Цель работы** — исследовать преимущества и показать целесообразность применения показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) для диагностики ЖДА и ЛДЖ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на детях, проходивших лечение в различных отделениях УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска: в педиатрических отделениях раннего и старшего возраста, гастроэнтерологическом, неврологическом, оториноларингологическом, реабилитационном. Это были дети с ОРВИ, бронхитом, отитом, пневмонией, с различными заболеваниями ЖКТ, у которых в процессе обследования выявилась анемия. В периоде реконвалесценции от основного заболевания у них проводилось исследование генеза анемии с помощью общепринятых методов, но с использованием исследования эквивалента гемоглобина в эритроцитах. В ходе данного этапа обследовано 110 детей в возрасте от 5,5–6 месяцев до 18 лет. Среди пациентов было: девочек — 46, мальчиков — 64, детей до 5 лет — 62 пациента, с 6 до 11 лет — 17 и детей старше 12 лет — 31. Из них ЖДА была выявлена у 37 пациентов, ЛДЖ — у 44 детей, с нормальными показателями эритропоэза было 29 пациентов, их показатели приняли за норму. ЖДА легкой степени тяжести у исследуемого контингента больных была у 25 пациентов, анемия средней степени тяжести — у 11, и у одного больного анемия была тяжелой (содержание Hb в крови было менее 70 г/л). Анемией считали снижение содержания гемоглобина ниже 110 г/л. В группу детей с ЛДЖ включали больных с содержанием гемоглобина между 110 и 120 г/л, при наличии микроцитоза и гипохромии (MCV < 75 фл, MCH < 27 пг). Всем детям производился общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN350 SID 612 (Япония) с определением эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH), содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), содержание ретикулоцитов и биохимический анализ крови на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman AU480 SID 10 (США) с определением количественным методом сывороточного железа и иммунотурбодиметрическим методом сывороточного ферритина и С-реактивного белка (ЦРБ).

Статистическая обработка материала результатов исследования проведена с использованием Microsoft Excel, Statistica 10. Полученные данные обрабатывали с примене-

нием методов статистики, использующих элементы основного вариационного и многофакторного анализа с достоверностью 95 %. Для оценки различий между двумя независимыми выборками (несвязанные группы) по признаку, измеренному в количественной шкале и имеющему отличное от нормального распределение, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для выявления взаимосвязи между количественными показателями рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спир-

мена и Кендалла. Для оценки количественных показателей Ret-He определяли пороговые значения, оптимальные для изучаемого события (наличия ЖДА); железодефицитным считали состояние снижения показателя Ret-He ниже 27–28 пг [4].

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение основных показателей общего анализа крови (ОАК), сывороточного ферритина (СФ) и сывороточного железа (СЖ), а также и результаты статистической обработки материала представлены в таблице.

Таблица — Сравнительная характеристика показателей анализа крови у детей с железодефицитными состояниями (ЖДА и ЛДЖ) в сравнении с нормой

Показатель	1-я группа ЖДА ( $n = 37$ ) ( $M \pm m$ )	2-я группа ЛДЖ ( $n = 44$ ) ( $M \pm m$ )	3-я группа (норма) ( $n = 29$ ) ( $M \pm m$ )	$p$ (1–2)	$p$ (1–3)	$p$ (2–3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,37 \pm 0,08$	$4,69 \pm 0,06$	$4,78 \pm 0,07$	$< 0,004$	$< 0,001$	0,24*
Гемоглобин г/л	$94,8 \pm 2,3$	$118 \pm 1$	$134,4 \pm 2,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Гематокрит	$29,4 \pm 0,52$	$34,5 \pm 0,34$	$37,6 \pm 0,58$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
MCV, фл	$68,4 \pm 1,37$	$73,7 \pm 0,62$	$80 \pm 1,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
MCH, пг	$21,9 \pm 0,57$	$25,2 \pm 0,27$	$28,2 \pm 0,32$	$< 0,001$	$< 0,005$	$< 0,001$
Ретикулоциты %о	$12,2 \pm 1,4$	$9,7 \pm 0,63$	$11 \pm 0,77$	0,1*	0,5*	0,2*
Ret-He, пг	$19,4 \pm 0,67$	$25,1 \pm 0,4$	$30,4 \pm 0,52$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Сывороточное железо мкмоль/л	$7,3 \pm 0,59$	$9,5 \pm 0,64$	$14,6 \pm 1,4$	0,01*	$< 0,001$	$< 0,001$
Сывороточный ферритин нг/мл	$38,7 \pm 6,8$	$45,1 \pm 12,5$	$54 \pm 7,5$	0,6*	0,1*	0,56*

\* Разница недостоверна.

Как видно из приведенных данных, количество эритроцитов у детей с ЖДА было ( $4,37 \pm 0,08$ )  $\cdot 10^{12}/л$ , с колебаниями от  $3,2 \cdot 10^{12}/л$  до  $5,1 \cdot 10^{12}/л$ , достоверность разницы с нормой —  $p < 0,001$ . Уровень гемоглобина колебался от 63 г/л до 110г/л, в среднем составляя  $94,8 \pm 2,3$  г/л, достоверность разницы с нормой —  $p < 0,001$ . Такие же отличия были и по гематокриту. У всех детей с ЖДА отмечено состояние микроцитоза — показатель MCV составил  $68,4 \pm 1,37$  фл, разница с нормой —  $p < 0,001$ , и гипохромии — показатель MCH составил  $21,9 \pm 0,27$  пг, снижение по сравнению с нормой,  $p < 0,005$ . Эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах у детей с ЖДА (Ret-He), также был достоверно снижен, составляя  $19,4 \pm 0,67$  пг,  $p < 0,001$ . Показатель сывороточного железа (СЖ) у больных с ЖДА также был достоверно ниже

нормы, составляя  $7,3 \pm 0,59$  мкмоль/л, снижение по сравнению с нормой  $p < 0,001$ . Вместе с тем показатели сывороточного ферритина (СФ) и ретикулоцитов в крови больных ЖДА не отличались статистически достоверно от нормы.

У группы детей с ЛДЖ сдвиги несколько отличались. Так, содержание эритроцитов в крови детей с ЛДЖ не отличалось от нормы, составляя  $4,69 \pm 0,06$  г/л. В то же время уровень гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH, Ret-He и СЖ также статистически достоверно были сниженными. СФ и содержание ретикулоцитов, как и при ЖДА, также статистически достоверно не отличались от нормы и при ЛДЖ, и при ЖДА.

Проанализирована корреляционная связь между исследуемым показателем Ret-He и другими лабораторными показателями у

всей обследуемой группы пациентов. Оказалось, что наиболее высокая прямая корреляционная зависимость выявилась с MCV, показателем микроцитоза ( $r = 0,599$ , уровень вероятности более 99 %) и MCH, показателем гипохромии ( $r = 0,619$ , уровень вероятности также выше 99 %). Несколько более низкие, но также высоко достоверные показатели с сывороточным железом ( $r = 0,492$ , уровень вероятности более 99 %), и с содержанием гемоглобина ( $r = 0,413$ , уровень вероятности более 99 %). В то же время коррелятивной зависимости между Ret-He и содержанием СФ, ретикулоцитов и эритроцитов в крови не выявлено. Таким образом, наибольшую ценность в процессе диагностики ЖДА и ЛДЖ имеют, помимо исследуемого показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах, Ret-He, и показатели микроцитоза (снижение MCV ниже 75 фл) и гипохромии (снижение MCH ниже 27 пг), но не сывороточный ферритин. Показатели сывороточного ферритина и содержание ретикулоцитов статистически достоверно не отличались от нормальных. Аналогичные закономерности лабораторных показателей выявлены и в группе пациентов с ЛДЖ.

Анализируя полученные данные, обратили внимание на то, что у группы пациентов с ЖДА и ЛДЖ при исследовании СФ выявился значительный разброс показателей, за счет чего разница группового показателя от нормы оказалась недостоверной. Поэтому провели индивидуальный анализ обследуемых больных, у которых СФ был выше 40 ммоль/л. Среди них пациентов с ЖДА было 11, а с ЛДЖ — 10. Оказалось, что у абсолютного большинства этих пациентов выявлен был высокий показатель С-реактивного белка, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в организме. В этих случаях, как известно, сывороточный ферритин показывает «ложноположительный» результат о якобы достаточном уровне запаса железа в организме. Однако показатель Ret-He показывал истинную ситуацию. Таким образом, показатель содержания гемоглобина в ретикулоцитах «выигрывает» в сравнении с определением СФ при диагностике ЖДС.

Преимущества исследуемого показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) состоят в том, что результаты его

определения в ряду с другими показателями ЖДС (ЖДА и ЛДЖ) выигрывают за счет опережения по времени — и в процессе диагностики, по сравнению с определением содержания гемоглобина и эритроцитов в ОАК. Дело в том, что значительная продолжительность жизни эритроцитов (120 дней) ограничивает диагностическую ценность этих показателей в анализах крови на ранних стадиях ДЖ [4]. Ретикулоциты созревают и поступают в кровь быстрее, чем зрелые эритроциты, несут в себе гемоглобин, образовавшийся в течение последних 60 ч, и продолжают накапливать его в течение последующих 1–2 суток [4]. Таким образом, именно ретикулоциты содержат самую свежую информацию о наличии и доступности железа в эритроците. В то же время диагностика ЛДЖ должна опираться на критерии, дающие информацию еще до возникновения клинических проявлений анемии, гипохромии и микроцитоза в ОАК [4]. Именно таким показателем может служить содержание гемоглобина в ретикулоцитах [4].

Особую ценность представляет исследуемый показатель на нашем материале (пациентов детской больницы). Хотя мы и отбирали из общей массы больных, по разным причинам оказавшихся в больнице, группы для исследования с признаками ЖДА и ЛДЖ (клиническими, анамнестическими, данными лабораторного обследования), однако у определенной части (из 37 больных с ЖДА — у 11, а из 44 больных с ЛДЖ — у 10) показатель СФ оказался повышенным — свыше 40 ммоль/л, а у 5 — выше 100 ммоль/л, что, якобы, не соответствует ЖДС. Однако у абсолютного большинства этих пациентов с ЖДА и ЛДЖ оказалось высоким содержание С-реактивного белка. Это позволило считать выявленное высокое содержание СФ у этих больных с ЖДА и ЛДЖ, «ложноположительным». Как известно [1, 4], при наличии сопутствующих воспалительных процессов, интоксикаций, иммунных нарушений, нарушений нутритивного статуса, при заболеваниях печени повышается ферритин сыворотки крови как белок острой фазы воспаления и маскирует в этих случаях исходно сниженный уровень железа в депо. Обнаруживаемая при этом с помощью исследования Ret-He сидеропения свидетельствует о функцио-

нальном дефиците железа и о синдроме депонирования [4]. Показатель СФ в этих случаях не столько отражает запасы железа, сколько уровень хронического воспаления [1]. Таким образом, одним из дополнительных методов диагностики функционального и абсолютного дефицита железа может служить исследование Ret-He, который не подвержен изменению на фоне воспаления [1], что согласуется с полученными нами данными.

Наконец, простота получения этого показателя, информативность, преимущества (для его получения не нужно брать кровь из вены, что особенно важно для новорожденных, недоношенных и маловесных детей).

Широкое применение исследуемого метода диагностики ЖДА и ЛДЖ вместо исследования СФ позволит получить экономию финансовых средств.

Сопоставление исследуемого показателя (Ret-He) с другими показателями, используемыми для диагностики ЖДА и ЛДЖ, позволило убедиться в высокой значимости и других показателей, в первую очередь снижения показателей MCV и MCH как признаков микроцитоза и гипохромии, а также снижение сывороточного железа. В то же время содержание гемоглобина, эритроцитов, СФ и количество ретикулоцитов не играют столь значимой роли. Это наше заключение совпадает с мнением ряда исследователей,

работавших в этом же направлении [1, 4].

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Подтверждается высокая значимость снижения показателя Ret-He как раннего признака абсолютного дефицита железа при ЖДА и ЛДЖ.

2. Использование определения Ret-He для выявления ЖДА и ЛДЖ выигрывает в сравнении с определением СФ: а) из-за «ложноположительных» результатов СФ при наличии острого воспалительного процесса или наличия ряда других патологических состояний в организме; б) исключения взятия крови из вены для определения СФ у недоношенных и маловесных детей; 3) получения явной финансовой экономии при использовании исследуемого метода вместо определения СФ.

3. Результаты проведенного исследования позволяют повысить значимость других показателей эритропоэза, помимо содержания гемоглобина и эритроцитов, для диагностики и дифференциальной диагностики анемий, как MCV, MCH и сывороточного железа.

4. Определение Ret-He может быть использовано для выявления ЖДА и ЛДЖ в случае наличия анемии у пациентов с хронической очаговой инфекцией или наличием частых повторных заболеваний.

### Список цитированных источников

1. Балашова, Е. А. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах в диагностике абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек у детей [Электронный ресурс] / Е. А. Балашова // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 1. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29486>. — Дата доступа: 25.04.2023.
2. Распространенность и основные причины железодефицитных состояний у детей в республике Беларусь / В. А. Кувшинников [и др.] // Медицинский журнал. — 2021. — № 1. — С. 75–78.
3. Отдельные аспекты импринтинга в формировании когнитивных нарушений у детей различного возраста / М. В. Матвеев [и др.] // Педиатрия. — 2022. — Т. 101, № 5. — С. 108–114.
4. Показатель гемоглобина эритроцитов в диагностике железодефицитных состояний у детей / К. И. Пшеничная [и др.] // Педиатр. Санкт-Петербург. — 2018 — Т. 9, № 6. — С. 73–76.
5. Effect of Infant Iron Deficiency on Children's Verbal Abilities: The Roles of Child Affect and Parent Unresponsiveness / P. East [et al.] // *Matern Child Health J.* — 2019. — Vol. 23 (9). — P. 1240–1250.
6. Reticulocyte haemoglobin content as a marker of iron deficiency / J. Lorenz [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2015. — Vol. 100 (3). — P. F198–202.
7. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. — Geneva : World Health Organization. — 2017. — 83 p.

## The advantages of determining the hemoglobin content in reticulocytes for the diagnosis of iron deficiency anemia and latent iron deficiency compared with the determination of ferritin in serum in children

*Lozitskaya A. A.<sup>2</sup> Kouvshinnikov V. A.<sup>1</sup>, Shenez S. G.<sup>1</sup>, Novikova L. V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> 3<sup>rd</sup> City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

Diseases associated with iron deficiency rank first among the 38 other important diseases on Earth. The frequency of detection of IDA in young children in Belarus remains high. Immune system disorders, delayed psychomotor development are associated with it. IDA and latent iron deficiency testing is uneasy due to taking vein blood to determine serum ferritin which is particularly undesirable in premature and low birth weight babies. The method for detecting iron deficiency states is devoid of these shortcomings by determining hemoglobin in reticulocytes (Ret-He), obtained on a conventional blood analyzer.

**Materials and methods.** The study was conducted on 110 children who were treated in various departments of the 3<sup>rd</sup> City Children's Hospital in Minsk. In this group IDA was detected in 37 patients, latent iron deficiency in 44 patients, for comparison, a group of 29 children with normal erythropoiesis were examined. The indicators were compared: hemoglobin, erythrocytes (RBC), RBC-indicators (MCV, MCH), hemoglobin in reticulocytes (Ret-He), number of reticulocytes, serum iron, serum ferritin and CRP. As a result of the study, the high sensitivity of the determination of Ret-He as an early sign of iron deficiency was confirmed in comparison with the determination of serum ferritin, which in some cases showed a false positive result. The high significance of such indicators as MCV, MCH in the diagnosis of IDA and LID was confirmed.

**Keywords:** anemia, iron deficiency, hemoglobin content in reticulocytes, children.

*Поступила 02.06.2023*