

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.4.99>

И. А. Логинова¹, А. А. Устинович¹, Е. Н. Альферович¹,
Е. Ю. Долидович¹, М. П. Майтак², В. С. Хотько²,
Д. А. Лепетило², Н. А. Скороварова¹, И. Н. Середич³

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ МИКРОСФЕРОЦИТОЗЕ (АНЕМИИ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА) С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «3-я детская городская клиническая больница»²

УЗ «5-я городская клиническая больница»³

Наследственный сфероцитоз – одна из наиболее часто встречающихся наследственных гемолитических анемий, патогенетическим звеном которой является мембранопатия эритроцитов. Заболевание гетерогенно по степени тяжести клинических проявлений и варьирует от бессимптомных форм до частых тяжелых гемолитических кризов. Клинические проявления могут возникать в любом возрасте – от периода новорожденности до старости. Несмотря на хорошо изученные этиопатогенетические и клинко-диагностические аспекты заболевания, некоторые аспекты диагностики и лечебная тактика при анемии Минковского-Шоффара в периоде новорожденности вызывает ряд спорных вопросов. Особенности фетального кроветворения (физиологический макроцитоз у новорожденных, большое количество фетального гемоглобина, физиологический гемолиз, значительное количество незрелых эритроцитарных форм) затрудняют раннюю диагностику заболевания. Авторами приведены актуальные данные о наследственном микросфероцитозе: этиопатогенез, классификация, лечение и прогноз. В настоящей статье рассмотрены два случая наследственного микросфероцитоза, проявившиеся в периоде новорожденности; проанализирована регенераторная функция кроветворения (уровень ретикулоцитов в абсолютных цифрах и в %, ретикулярный индекс, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR) у конкретных пациентов.

Ключевые слова: микросфероцитоз, дети, эритроциты, гемоглобин, ретикулоциты, ретикулярный индекс, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR.

I. A. Loginova¹, A. A. Ustinovich¹, E. N. Alferovich¹, H. Y. Dolidovich¹,
M. P. Maytak², V. S. Khatsko², D. A. Lepetilo², N. A. Skorovarova¹, I. N. Seredich³

FEATURES OF HEMATOPOIETIC REGENERATIVE FUNCTION IN HEREDITARY MICROSPHEROCYTOSIS (MINKOWSKI-SHOFFAR DISEASE) WITH EARLY MANIFESTATION

Educational Institution «Belarusian State Medical University»¹

Healthcare Institution «3rd Children's City Clinical Hospital»²

Healthcare Institution «5th City Clinical Hospital»³

Hereditary spherocytosis is one of the most common hereditary hemolytic anemias, the pathogenetic link of which is erythrocyte membranopathy. The disease is heterogeneous in the severity of clinical manifestations and varies from asymptomatic forms to frequent severe hemolytic crises. Clinical

manifestations can occur at any age – from the neonatal period to old age. Despite the well-studied etiopathogenetic and clinical-diagnostic aspects of the disease, the issues of diagnosis and treatment tactics for Minkowski-Chauffard anemia in the neonatal period raise a number of controversial issues. Features of fetal hematopoiesis (physiological macrocytosis in newborns, a large amount of fetal hemoglobin, physiological hemolysis, a significant number of immature erythrocyte forms) complicate the early diagnosis of the disease. The article deals data on hemolytic anemia – Minkowski-Shoffar disease: causes, pathogenesis, clinical signs, severity, features of diagnosis and treatment. This article discusses two cases of hereditary microspherocytosis that manifested in the neonatal period; The regenerative functions of hematopoiesis were analyzed (reticulocyte level in absolute numbers and in %, reticular index, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR) in specific patients

Key words: microspherocytosis, children, erythrocytes, hemoglobin, reticulocytes, reticular index, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR.

Наследственный сфероцитоз (анемия Минковского-Шоффара) (НС) – наследственная гемолитическая анемия вследствие генетически обусловленного дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования [1–4]. **Кодирование по МКБ X: D58.0** – Ахолурическая (семейная) желтуха.

История открытия. Впервые болезнь была описана Г. Минковским в 1900 году; на сессии Общества врачей в Германии он доложил о 8 случаях заболевания с одинаковыми симптомами. В 1907 году А. Шоффар смог определить наследственный характер гематологического расстройства, при котором развивается микросфероцитоз эритроцитов.

Этиопатогенез. Цитоскелет эритроцита представляет собой белковую сеть, на основе спектрина (состоит из α - и β -мономеров и составляет около 65 % поверхности эритроцита), расположенную на билипидном слое цитоплазматической мембраны [2, 4]. Измененная морфология и более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета эритроцита, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита [1–4]. Помимо спектрина, в сос-

тав цитоскелета эритроцита входят белки полосы 3, 4.1, 4.2, актин, гликофорин С, при этом, дефицит или дисфункция любого из этих мембранных компонентов может ослабить или дестабилизировать цитоскелет, что приведет к нарушению морфологии эритроцита и более короткой продолжительности его жизни [2, 3]. Выраженное уменьшение мембранных белков приводит к гемолитической анемии. Согласно данным доступной литературы, при НС присутствует дефицит одного или нескольких белков [5, 6]. Ген альфа цепи спектрина расположен в 1 хромосоме – локус Iq21, ген β -цепи – в 14 хромосоме – локус q22–q23, а ген анкирина находится в 8 хромосоме – локус 8p 11.2. Недостаточность α -цепи спектрина протекает легко, а недостаточность β -цепи спектрина – в более тяжелой форме. Промежуточным продуктом гликолиза в эритроцитах является 2,3-дифосфоглицерат, он снижает сродство гемоглобина к кислороду, что облегчает высвобождение кислорода из крови в ткани. В периоде новорожденности, когда эритроциты содержат большое количество фетального гемоглобина (HbF), складываются условия для большей нестабильности мембраны эритроцитов при НС, т.е. для гемолиза, т.к. HbF не способен связывать свободные 2,3-дифосфоглицераты (2,3-ДФГ), а 2,3-ДФГ оказывают дестабилизирующее влияние на взаимодействие спектрина и белка полосы 4.1 [5, 6].

Эпидемиология НС. Заболеваемость наследственным сфероцитозом составляет 1:5000 рожденных живыми детей обоего пола, включая легкие и субклинические формы – 1:2000 рожденных живыми детей обоего пола [1, 3, 5]. Наследование НС в примерно 75 % случаев – аутосомно-доминантное, оставшиеся 25 % – аутосомно-рецессивные и de-novo возникшее заболевание [3, 5]. Осложнением НС является желчнокаменная болезнь, начало которой приходится на возраст от 2 до 4 лет [1–5, 7]. С возрастом частота встречаемости желчнокаменной болезни увеличивается, достигая к 18 годам 30 % [1, 2, 7]. Распространенность этого осложнения зависит от пищевых привязанностей больных (пациенты, имеющие в рационе питания преобладание растительных волокон, реже имеют холелитиаз) и генотипа заболевания. Ксенобиотики, такие как цефалоспорины третьего поколения, могут кристаллизироваться в просвете желчного пузыря, а различия в использовании таких антибиотиков может объяснить некоторые географические различия в частоте развития холелитиаза.

Классификация. Заболевание по характеру течения принято подразделять на: кризовое течение, хронический гемолиз; по степени тяжести: бессимптомная форма, субклиническая форма, легкая форма, среднетяжелая форма, тяжелая форма (**уровень убедительности доказательства В, уровень достоверности доказательства 3**) [1, 2, 8].

Клинические проявления. В большинстве случаев первые проявления появляются в детском и подростковом возрасте, но могут быть и во взрослом, даже в старческом возрасте, проявляясь наличием камней в желчном пузыре и спленомегалии. Бессимптомное течение НС выявляется (особенно в детском возрасте) после апластического криза, вызванного парвовирус В19 инфекцией, или после гриппа. Легкие формы НС могут быть выявлены

при обследовании членов семьи больного. Крайне тяжелые варианты НС, сопровождающиеся водянкой плода или мертворождением, развиваются при гомозиготном или компаунд гетерозиготном наследовании тяжелых дефектов белков вертикального цитоскелета. Основные жалобы при НС – желтуха, изменение цвета мочи (цвета чая, насыщенно желтого цвета) и бледность различной интенсивности в зависимости от тяжести заболевания, в тяжелых случаях – жалобы на увеличение живота [1–6]. При сборе анамнеза необходимо выяснять были ли особенности течения периода новорожденности (интенсивная и/или затянувшаяся желтуха), наличие у близких родственников и членов семьи эпизодов желтухи и/или анемии различной степени выраженности, желчнокаменной болезни в молодом возрасте, эпизодов глубокого снижения гемоглобина на фоне вирусной инфекции (грипп, парвовирусная В19 инфекция), были ли случаи мертворождения в семье [1–6].

Диагностика. 1. Проводится общий анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма >3,5), индекс овалоцитоза (норма >0,85), % содержание морфологических форм эритроцитов. Для НС характерны аномальная морфология эритроцитов, снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC, увеличение количества ретикулоцитов, снижение индекса сферичности. Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево [1, 5–8].

2. Биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин). Для НС характерно повышение непрямого билирубина, ЛДГ, при тяжелом течении рост АСТ, АЛТ, холестерина.

3. Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) до и после инкубации; при НС снижена.

4. ЭМА-тест (тест с флуоресцентным красителем эозин-5-малеимид). При НС ЭМА-тест снижен. **Уровень убедительности доказательства А (уровень достоверности доказательства 1) [8].**

Пациенты с впервые проявившимся НС с наличием семейного анамнеза, типичных клинических проявлений (анемия, желтуха и спленомегалия) и лабораторных данных (сфероциты в мазке периферической крови, повышение МСНС, повышение числа ретикулоцитов) не требуют никаких дополнительных обследований [1, 2]. В случаях, когда в мазке периферической крови небольшое количество сфероцитов и нет других лабораторных, клинических или семейных данных, рекомендовано проведение лабораторных тестов с высокой информативностью: криогемолиз, ЭМА-тест [1–3, 5–8].

Лечение. Консервативная терапия. Целью лечения в детском возрасте является обеспечение нормального роста и развития ребенка, минимизация развития осложнений основного заболевания [1, 2, 5]. Все пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением НС нуждаются в саплементации фолиевой кислотой в дозе 1–5 мг/сутки для предотвращения мегалобластных и апластических кризов (**уровень убедительности доказательства С**) [1, 2, 5, 8]. Трансфузии эритроцитной массы – эффективный метод лечения тяжелых, потенциально летальных случаев анемии и рекомендуется при снижении гемоглобина менее 60 г/л [1, 2, 5]. (**Уровень убедительности доказательства А**) [8]. Трансфузионная терапия эритроцитной массой рекомендовано сопровождать адекватной хелаторной терапией для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800–1000 мкг/л [1, 2, 8]. Хелаторы: деферазирокс (начальная доза 30 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сутки повышается или понижается в зависимости от уровня ферритина сыворотки), дефероксамин (начальная доза 40 мг/кг/

сутки подкожно 5 дней в неделю в виде длительной инфузии (8–12 часов), при необходимости интенсивной хелации – 100 мг/кг/сутки непрерывно внутривенно капельно в течение 7–10 дней) [5–8].

Хирургическое лечение. При необходимости уменьшения гемолиза и увеличения продолжительности жизни эритроцитов рекомендована спленэктомия [1, 2, 5, 8]. **Уровень убедительности доказательства В (уровень достоверности доказательства 1) [8].**

Показания к спленэктомии [1, 2, 5, 8]: Тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет; средне тяжелая форма в возрасте 6–12 лет; легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет; при высокой билирубинемии и ретикулоцитозе при нормальном гемоглобине в возрасте старше 6 лет (для предотвращения развития желчнокаменной болезни).

Вакцинопрофилактика. Вакцинация: не противопоказана. Вакцинация проводится при стабильном общем состоянии, содержании гемоглобина более 90 г/л [2, 5–8] в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В-инфекций [2, 5–8].

Реабилитация. Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с НС не разработано. Пациенты с НС вне зависимости от возраста и получаемой терапии могут посещать детские дошкольные, школьные учреждения, пребывать в оздоровительных лагерях, заниматься физической культурой и спортом (бесконтактные виды спорта (плавание, др.) при значимой спленомегалии, в остальных случаях без ограничения).

Диспансерное наблюдение. После установления диагноза, выбора лечебной тактики пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра и гематолога.

Терапия проводится амбулаторно, длительно. Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением проводимой терапии, необходимостью соблюдения питьевого режима, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.

Все пациенты с НС должны регулярно наблюдаться гематологом: при легкой и средне тяжелой форме 1 раз в год; при тяжелой форме 1 раз в месяц. Дополнительный прием фолиевой кислоты обязателен для всех пациентов с НС [5, 8].

Контроль лабораторных показателей осуществляется: при легкой форме: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) 1 раз в год; при средне тяжелой форме: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) 1 раз в 6 месяцев и при интеркуррентных заболеваниях (ОРВИ и др.); при тяжелой форме: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов 1 раз в месяц; биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) 1 раз в 3 месяца [5, 8].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: при легкой форме каждые 3–5 лет; при средне тяжелой форме 1 раз в год; при тяжелой форме 1 раз в 6 месяцев.

Детям разрешено посещать детские сады, школы, заниматься в дополнительных кружках и секциях; ограничения в диете могут потребоваться при развитии холецистита и желчнокаменной болезни [5, 8].

Материал и методы. Предметом нашего наблюдения и анализа были два случая ранней манифестации наследственного микросфероцитоза у детей первых месяцев жизни с расширенной оценкой гематологических параметров, отражающих регенераторный потенциал в целом, а именно: ретикулоциты (% и RETабс.),

ретикулярный индекс, уровень RET-He (концентрация гемоглобина в ретикулоцитах), показатель RBC-He (содержание гемоглобина в зрелых эритроцитах), уровень Delta-He (разница средней концентрации гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) и зрелых эритроцитах RBC-He), показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) (Индекс IRF= MFR+ HFR), процентное соотношение ретикулоцитов низкой (LFR), средней (MFR) и высокой (HFR) флуоресценции, Нуро-He (процент гипохромных эритроцитов) и Hyper-He (процент гиперхромных эритроцитов). Тесты выполнялись на высокопроизводительном автоматическом гематологическом анализаторе XN-3000 с увеличенной производительностью и возможностью приготовления и окраски мазков. Несмотря на значительную распространенность заболевания и возможность манифестации в раннем возрасте, в доступной литературе нам не встретились публикации с подробным анализом ретикулоцитарных субпопуляций у детей первых месяцев жизни при наследственном микросфероцитозе. При этом, анализ дифференцировки ретикулоцитов на субпопуляции является важным инструментом в клинической гематологии.

Ребенок Я. (девочка) родилась от 4-й беременности 2-х срочных родов в сроке 40 недель; в анамнезе 2 неразвивающиеся беременности и 1 срочные роды (старший ребенок здоров). Настоящая беременность протекала с острой респираторной инфекцией в 1 триместре; в 15–16 недель зафиксирован угрожающий выкидыш (стационарное лечение); в 31–32 недели – угроза преждевременных родов, маловодие (стационарное лечение); в 35–36 недель с целью профилактики РДС плода проводился курс дексаметазона; в 3-м триместре отмечалась гестационная артериальная гипертензия, анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность. Роды через естественные родовые пути, быстрые – за 2 ч. 07 мин. (1-й период

1 ч. 42 мин., 2-й период 15 мин, 3-й период 10 мин.). Масса девочки при рождении 3040 г., рост 50 см, окружность головы 34 см, окружность груди 31 см., оценка по Апгар 8/9 баллов. Группа крови и матери, и ребенка A(II)Rh-положительная. Из семейного анамнеза: у отца ребенка анемия Минковского-Шоффара, спленэктомия в 13-летнем возрасте; у матери – синдром Жильбера. Состояние ребенка при рождении удовлетворительное, находился на совместном с матерью пребывании; к концу первых суток жизни появилась иктеричность кожи и склер, в биохимическом анализе крови (БАК) уровень общего билирубина 234,93 мкмоль/л (прямая фракция 9,54 мкмоль/л). В общем анализе крови уровень гемоглобина на 1-е сутки жизни 201 г/л, эритроцитов – $5,95 \times 10^{12}/л$, гематокрит 56,9 %. При этом, отмечался лейкоцитоз: на 1-е сутки лейкоциты составили $36,32 \times 10^9/л$, на 2-е – $33,5 \times 10^9/л$; изменений в лейкоцитарной формуле не было, острофазовые показатели крови (СРБ (С-реактивный белок) и прокальцитонин – в пределах возрастной нормы), обследование на комплекс TORCH (биоматериал кровь методом ПЦР) – ДНК токсоплазмы, герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса не обнаружена. На нейросонографии выявлены признаки перенесенной внутриутробно нейроинфекции (уплотнение стенок тел и передних рогов боковых желудочков головного мозга), а также киста правого сосудистого сплетения. Выставлен диагноз: Неонатальная желтуха неуточненная. Внутриутробная инфекция, специфичная для перинатального периода. В связи с вышеуказанным ребенок переведен на 2-й этап выхаживания, начата фототерапия, антибактериальная терапия (назначен сульфасин в возрастной дозировке курсом 7 дней). На фоне проводимого лечения уровень лейкоцитов нормализовался к 7-м суткам ($12,83 \times 10^9/л$), показатели пигментного обмена (общий билирубин) к началу 3-х суток составил

199,31, на 4-е сутки – 151,11, на 6-е – 140,4, на 9-е – 124,6 мкмоль/л, признаки холестаза и печеночного цитолиза отсутствовали. Показатели «красной крови» в динамике были следующими: гемоглобин на 2-е сутки 180 г/л, эритроциты $5,27 \times 10^{12}/л$, гематокрит 50,68 %; на 4-е сутки – эти показатели, соответственно, составили 158 г/л, $4,6 \times 10^{12}/л$ и 41,6 %; на 7-е сутки – 146 г/л, $4,39 \times 10^{12}/л$ и 39,1 %; на 10-е сутки – 140 г/л, $4,11 \times 10^{12}/л$ и 37,2 %. Показатели, характеризующие состояние красного ростка крови, а именно MCV (средний объем эритроцита, референтный интервал 80-100 фл), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците, референтный интервал 27-34 пг), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, референтный интервал 300-380 г/л) во всех тестах находились в пределах референтных значений. Нами проанализированы показатели регенераторной функции кроветворения на 4-е и 7-е сутки: ретикулоциты (% и RETабс., референтный интервал 2-20 %; $0,104 - 0,246 \times 10^6/л$), соответственно, 9,31 % ($0,428 \times 10^6/л$) и 4,36 % ($0,179 \times 10^6/л$), т.е. de-jure оставались в пределах возрастной нормы, однако, очевидно снижение их уровня на фоне гемолиза. Ретикулярный индекс (ретикулоциты % x гематокрит, референтный интервал 0,5-2,5 %) в этих тестах составил, соответственно, 3,87 и 1,7 (оставаясь в пределах нормы, но снижаясь в динамике). Уровень RET-He в том же возрасте составил, соответственно, 34,9 пг и 30,5 пг (референтный интервал 32-39 пг), т.е. наблюдалось его снижение в динамике ниже нижней границы референтного интервала к 7-м суткам. Уровень RBC-He составил, соответственно, 32,1 и 27,3 пг (референтный интервал 25,7-36,5 пг). Уровень Delta-He (разница средней концентрации гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) и зрелых эритроцитах (RBC-He)) в этом же возрасте составил, соответственно, 2,8 пг и 1,2 (среднестатистический референтный интервал 1-3 пг); показатель

фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) на те же самые сутки составил, соответственно, 31,4 % и 10 % (референтный интервал 7–33 %), т.е. зафиксировано снижение обоих показателей к концу раннего неонатального периода, оставаясь de-facto в пределах возрастной нормы. При анализе фракций ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции, средней (MFR) флюоресценции и высокой (HFR) флюоресценции выявлено следующее. Фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции составила в указанном выше возрасте, соответственно, 68,6 % и 90 % (референтный интервал 83–97 %), средней (MFR) флюоресценции, соответственно, 18,7 % и 8,9 % (референтный интервал 2,9–15,9 %), высокой (HFR) флюоресценции, соответственно, 12,7 % и 1,1 % (референтный интервал 0–1,7 %). Показатели Нуро-Не (процент гипохромных эритроцитов, референтный интервал 0–0,8 %) и Нурег-Не (процент гиперхромных эритроцитов, референтный интервал 0–0,9 %) смещались в пользу гипохромных эритроцитов, которые составили на 4-е и 7-е сутки, соответственно, 1,0 % и 3,7 %, при этом уровень гиперхромных эритроцитов на 4-е сутки составил 2,7 %, а к 7-м уменьшился до 0,6 %. Девочка выписана на амбулаторный этап на 10-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии, находилась под патронажем участкового педиатра, мать жалоб не предъявляла, прибавка в массе за первый месяц жизни ребенка составила 990 граммов. В возрасте 1 месяц 2 дня в связи с прогрессирующей анемией девочка госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации (гемоглобин 68 г/л, эритроциты $2,13 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 18,1 %, ретикулоциты 68 %(!), ретикулярный индекс 12,3). Признаков воспалительного процесса ни клинически, ни лабораторно не отмечено (отсутствие изменений в лейкоцитарной формуле, соответствующий возрасту уровень лейкоцитов – $9,2 \times 10^9$ /л; СРБ и прокальцитонин в биохимическом

анализе крови не повышены). Признаков железодефицита не отмечалось (сывороточное железо в 1 месяц 2 дня 14,4 мкмоль/л; через 5 дней – 34,4 мкмоль/л; сывороточный ферритин, соответственно, 332,2 мкмоль/л и 442,8 мкмоль/л). Клинический диагноз: Анемия неуточненная [D64.9] тяжелой степени. Болезнь Минковского-Шоффара(?). В связи с анемией тяжелой степени произведена гемотрансфузия одноклассной однорезусной эритроцитарной массы A(II)Rh-проложительной (проба Кумбса отрицательная). Уровень общего билирубина при поступлении составил 93,4 мкмоль/л, в динамике через 7 дней – 43,6 мкмоль/л, признаков холестаза не отмечено. Общий анализ крови с определением всех гематологических параметров произведен в возрасте 1 месяц 4 дня и 1 месяц 7 дней, результаты которых приводим. Уровень гемоглобина составил, соответственно, 133 г/л и 120 г/л; эритроцитов – $4,67 \times 10^{12}$ г/л и $4,19 \times 10^{12}$ г/л, гематокрит – 36,7 % и 33,4 %. Уровни MCV, MCH, MCHC оставались в пределах референтных значений. При анализе показателей регенераторной функции кроветворения в этих же тестах выявлено следующее: значения ретикулоцитов (% и RETабс.), составили, соответственно, 4,3 % и 2,8 %; $0,201 \times 10^6$ /л и $0,119 \times 10^6$ /л; т.е. de-jure оставались в пределах возрастной нормы, однако, очевидно снижение их уровня в течение недели после гемотрансфузии до нижней границы референтного интервала. Ретикулярный индекс в этом же возрасте составил, соответственно, 1,57 и 0,95. Таким образом, регенераторная способность кроветворения через 5 дней после гемотрансфузии резко снизилась. Уровень RET-He в том же возрасте составил, соответственно, 30,7 пг и 27,3 пг (референтный интервал 32–39 пг), т.е. средняя концентрация гемоглобина в ретикулоцитах оказалась сниженной, а гемотрансфузия не способствовала росту этого показателя. Уровень Delta-He в этом же возрасте

составил, соответственно, 3,4 пг и 2,6 пг, снижаясь после гемотрансфузии. Показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) на те же самые сутки составил, соответственно, 29,7 % и 7,4 % (!) (референтный интервал 7–33 %), т.е. сразу после гемотрансфузии был на верхней границе нормы и резко снизился до нижней границы референтного интервала через несколько дней после гемотрансфузии. При анализе фракций ретикулоцитов низкой (LFR) флуоресценции, средней (MFR) флуоресценции и высокой (HFR) флуоресценции выявлено следующее. Фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флуоресценции составила в указанном выше возрасте, соответственно, 70,9 % и 92,6 %, (референтный интервал 83–97 %), т.е. изначально ниже возрастной нормы с ростом после гемотрансфузии. Фракция ретикулоцитов средней (MFR) флуоресценции, равнялась, соответственно, 16 % и 6,3 % (референтный интервал 2,9–15,9 %), т.е. снизилась в течение 5 дней после гемотрансфузии в 2 раза. Фракция ретикулоцитов высокой (HFR) флуоресценции, составила, соответственно, 13,1 % и 1,1 % (референтный интервал 0–1,7 %), т.е. этот показатель был значительно выше нормы сразу после гемотрансфузии со снижением в 10 раз через 5 дней после последней. Известно, что суммарное значение фракций ретикулоцитов средней флуоресценции (MFR) и ретикулоцитов высокой флуоресценции (HFR) равняется фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), составивший на те же самые сутки, соответственно, 29,1 % и 7,4 % (референтный интервал 7–33 %), резко снижаясь после гемотрансфузии (в 4 раза за 5 дней). Очевидно, что на фоне интенсивного гемолиза фракция незрелых ретикулоцитов была достаточно высокой за счет ретикулоцитов средней и высокой флуоресценции, при этом ретикулоциты низкой флуоресценции были ниже нормы, а после гемотрансфузии существенно повысились. В возрасте 2-х ме-

сяцев девочка проконсультирована гематологом, диагноз наследственного микросфероцитоза был подтвержден.

Ребенок С. (мальчик) родился от 2-й беременности 2-х срочных родов через естественные родовые пути в сроке 279 дней, масса 3550 г, рост 53 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Первая беременность закончилась рождением здоровой девочки (ребенок от первого брака). Настоящая беременность протекала на фоне ОПИ в первом и третьем триместре, кольпита в 16 и 23 недели, гестационного сахарного диабета, лейкомоидной реакции в 26–27 недель, рвоты беременных во втором триместре, анемии беременных легкой степени. Наследственный анамнез отягощен наличием анемии Минковского-Шоффара у родственников по линии отца. У прабабушки ребенка с детства отмечалась иктеричность кожи и слизистых, периодическое снижение гемоглобина; диагноз наследственного микросфероцитоза поставлен в 30 лет, в этом же возрасте проведена спленэктомия. В настоящее время женщине 84 года, «рабочий» гемоглобин 115 г/л, желчнокаменной болезнью не страдает. В возрасте 28 и 30 лет родила сыновей, один из которых болен наследственным микросфероцитозом (дед ребенка). Дед ребенка (на настоящий момент 54 года) болен НС с младенчества, в 11 месяцев – спленэктомия по причине кризового течения, после чего кризов не было. «Рабочий» гемоглобин – 110–115 г/л, желчнокаменной болезни нет. Отец ребенка (на настоящий момент 30 лет) болен с первых месяцев жизни, диагноз поставлен в 5 месяцев, кризовое течение НС, спленэктомия в 6 лет (до спленэктомии перенес 4 криза, которые возникали на фоне переносимых инфекций), более кризов не было. «Рабочий» гемоглобин – выше 120 г/л, занимается спортом (неинтенсивные нагрузки), желчнокаменной болезни нет. Группа крови и матери, и ребенка A(II)

Rh-положительная. Состояние мальчика при рождении удовлетворительное, на 2-е сутки появилась иктеричность кожи и склер, уровень общего билирубина 321,2 мкмоль/л, в динамике через 6 часов 358,58 мкмоль/л; по причине высокой гипербилирубинемии ребенок переведен в анестезиолого-реанимационное отделение. Клинический диагноз: Инфекция, специфичная для перинатального периода. Неонатальная желтуха неуточненная. В общем анализе крови при рождении выявлен относительный лейкоцитоз (лейкоциты $27,47 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига в лейкоцитарной формуле), повышенный уровень СРБ в биохимическом анализе крови (22,18 мг/л), начата антибактериальная терапия (проведен курс амоксициллин в возрастной дозировке) с нормализацией уровня лейкоцитов к 5-м суткам жизни. По причине гипербилирубинемии проводилась инфузионная и фототерапия. Динамика общего билирубина: 3-и сутки жизни – от 269,67 мкмоль/л до 242,52, 4-е – 228,47, 5-е – 171,25 мкмоль/л, 12-е – 89,3 мкмоль/л. Признаков холестаза и печеночного цитолиза не отмечалось; обследование на комплекс TORCH (биоматериал кровь методом ПЦР) – ДНК токсоплазмы, герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса не обнаружена. В общем анализе крови уровень гемоглобина на 1-е сутки жизни 222 г/л, эритроцитов – $6,22 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 61,9 %. В динамике эти показатели анализировались на 2-е, 4-е, 7-е, 12-е сутки жизни: гемоглобин, соответственно, составил 200 г/л, 177 г/л, 166 г/л, 134 г/л; эритроциты – $5,67 \times 10^{12}/\text{л}$, $5,09 \times 10^{12}/\text{л}$, $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит – 55,1 %, 49,7 %, 45,9 %, 35,9 %. Уровни MCV, MCH, MCHC оставались в пределах референтных значений. Показатели регенераторной функции кроветворения были оценены на 4-е сутки жизни: ретикулоциты (% и RETабс.) составили 5,2 % и $0,264 \times 10^6/\text{л}$, ретикулярный индекс – 2,58, уровень RET-He – 33,8 пг, уровень RBC-He – 31,7 пг; значение Delta-He – 2,1 пг, показате-

тель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) – 18,3 %. Фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции составила 81,7 % (чуть ниже нормативных значений), средней (MFR) флюоресценции – 15 %, высокой (HFR) – 3,3 %; показатели Hуро-He – 0,9 % (процент гипохромных эритроцитов), Hyper-He – 3,1 % (превалировали гиперхромные эритроциты, что косвенно подтверждает факт повышенного гемолиза). Уровень ретикулоцитов был также определен на 12-е сутки жизни и составил 1,66 %, ретикулярный индекс – 0,6 (снижение в динамике). На 13-е сутки жизни ребенок был выписан на амбулаторный этап в удовлетворительном состоянии, находился под патронажем участкового педиатра, мать жалоб не предъявляла, прибавка в массе за первый месяц жизни ребенка составила 1200 граммов. В возрасте 1 месяц 2 дня в связи с прогрессирующей анемией (амбулаторно гемоглобин 74 г/л, эритроциты – $2,11 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 22,2 %) мальчик госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации. Признаков воспалительного процесса ни клинически, ни лабораторно не отмечено (отсутствие изменений в лейкоцитарной формуле, соответствующий возрасту уровень лейкоцитов – $9,13 \times 10^9/\text{л}$; СРБ и прокальцитонин в биохимическом анализе крови не повышены). Уровень общего билирубина при поступлении составил 103,4 мкмоль/л, в динамике через 5 дней – 74,3 мкмоль/л, признаков холестаза не отмечено; уровень сывороточного железа составил 32,8 мкмоль/л. Клинический диагноз: Анемия неуточненная [D64.9] тяжелой степени. Болезнь Минковского-Шоффара(?). В связи с анемией тяжелой степени произведена гемотрансфузия одноклассной одноклассной эритроцитарной массы A(II)Rh-положительной (проба Кумбса отрицательная). Общий анализ крови с определением всех гематологических параметров на фоне тяжелой анемии был следующим: гемоглобин 68 г/л, эритроциты –

2,42x10¹² г/л, гематокрит – 20,7 %. Уровни MCV, MCH, MCHC оставались в пределах референтных значений; уровень ретикулоцитов (% и RETабс.) составил 162,8 %(!) и 0,394x10⁶/л, ретикулярный индекс – 33,7 %(!); уровень RET-He 28,8пг, Delta-He 2,3 пг; показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) 36,9 %; фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции составила 63,1 %, средней (MFR) флюоресценции – 16,6 % и высокой (HFR) флюоресценции – 20,3 %. Общий анализ крови через 5 дней после гемотрансфузии: гемоглобин 107г/л, эритроциты – 3,73x10¹² г/л, гематокрит–29,7 %. Уровни MCV, MCH, MCHC оставались в пределах референтных значений; уровень ретикулоцитов (% и RETабс.) составил 52,3 % и 0,195x10⁶/л, ретикулярный индекс – 15,53; уровень RET-He 26,5пг, Delta-He 2,2пг; показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) снизился до 19,8 %; фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции выросла и составила 80,2 %, средней (MFR) и высокой (HFR) флюоресценции, снизилась и составила, соответственно, 15,4 % и 4,4 %. Контроль общего анализа крови с оценкой ретикулоцитарных показателей осуществлен через 14 дней после гемотрансфузии (в возрасте 1 месяц 20 дней). Данные приведены ниже: гемоглобин 84 г/л, эритроциты – 3,04x10¹² г/л, гематокрит – 23,5 %. Уровни MCH, MCHC оставались в пределах референтных значений; а MCV снизился до 77,3фл; уровень ретикулоцитов (% и RETабс.) составил 49,1 % и 0,149x10⁶/л, ретикулярный индекс –11,57 %(!); уровень RET-He 26,3пг (несколько снизился), Delta-He 2,7 пг; показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) 19,9 % (не изменился за 10 дней); фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции составила 80,1 %, средней (MFR) флюоресценции – 12,4 % и высокой (HFR) флюоресценции – 7,5 %; в мазке крови обнаружены микроциты и микросфероциты в значительном количестве. В возрасте 2-х месяцев ребенок

был проконсультирован гематологом, диагноз наследственного микросфероцитоза подтвержден.

Выводы

1. Одним из факторов, провоцирующих столь ранний и интенсивный гемолиз у новорожденных с наследственным микросфероцитозом, является внутриутробная инфекция.

2. В наших наблюдениях у описываемых пациентов в течение раннего неонатального периода при изначально достаточном уровне ретикулоцитов (в процентном выражении и в абсолютных значениях) на фоне чрезмерного гемолиза отмечалось снижение этих показателей. Можно предположить, что это обусловлено влиянием фетального (печеночного) эритропоэтина, более устойчивого к гипоксии, чем эритропоэтин почечной природы, т.н. «взрослого» типа. Тенденция к снижению показателя IRF (фракции незрелых ретикулоцитов) с ростом зрелых форм (LFR) и снижением очень молодых ретикулоцитов (HFR) в этот же период свидетельствует в пользу высокой скорости их созревания.

3. На фоне тяжелой анемии вследствие гемолитического криза у детей с наследственным микросфероцитозом в месячном возрасте зафиксировано резкое увеличение как значений ретикулоцитов, так и показателя IRF (фракции незрелых ретикулоцитов), как адекватный ответ на возникшую гипоксию с включением в регуляцию эритропоэза эритропоэтина «взрослого» типа. Сниженное количество зрелых форм (LFR) и увеличение очень молодых ретикулоцитов (HFR) указывает на достаточную эффективность эритропоэза.

4. После гемотрансфузии показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) снизился, субпопуляция зрелых форм (LFR) увеличилась, а значения очень молодых ретикулоцитов высокой флюоресценции (HFR) и среднезрелых ретикулоцитов (MFR) снизились до нормы. Изменение соотношения субпопуляций ретикулоцитов на фоне

проведенной гемотрансфузии подтверждает эффективность лечения.

5. Наличие микросфероцитов при анемии Минковского-Шоффара не является обязательным признаком в периоде новорожденности, их появление возможно после окончательного установления костномозгового кроветворения.

Таким образом, проведение лабораторных тестов с возможностью дифференцировки ретикулоцитов на субпопуляции позволяет оценить скорость созревания ретикулоцитов, эффективность эритропоэза и ответ на проводимую терапию.

Литература

1. Bolton-Maggs P. H. B., Langer J. C., Iolascon A., Tittensor P., King M.-J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol*, 2011; 156: 37–49.
2. Barcellini W., Bianchi P., Fermo E., Imperiali F. G., Marcello A. P., Vercellati C., Zaninoni A., Zanella A. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus*, 2011; 9(3): 274–7.
3. King M.-J., Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Inter J Lab Hematol*, 2013; 35(3): 237–43.
4. Mariani M., Barcellini W., Vercellati C., et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica*. 2008;93:1310–1317.
5. Диагностика и лечение детей с гематологическими и редкими заболеваниями / Клинические протоколы. – Постановление МЗ РБ от 05.12.2022 № 113.
6. Кузьмина Ж. А., Плясунова С. А., Жогов В. В., Сметанина Н. С. Цитометрический метод связывания эозин-5-малеимида в диагностике наследственного сфероцитоза / Клиническая лабораторная диагностика, 2016; 61(3): 168–72.
7. Овсянникова Г. С., Терещенко Т. В., Ибрагимова Д. И., Новичкова Г. А., Митрофанова А. М.,

Сметанина Н. С. Комплексная оценка перегрузки железом у детей с трансфузионно-зависимыми врожденными анемиями. *Педиатрия*. 2016; 95(4): 42–9.

8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза / под ред. А. Т. Румянцева, А. А. Масчан. – Москва: 2014. – 16 с.

References

1. Bolton-Maggs P. H. B., Langer J. C., Iolascon A., Tittensor P., King M.-J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol*, 2011; 156: 37–49.
2. Barcellini W., Bianchi P., Fermo E., Imperiali F. G., Marcello A. P., Vercellati C., Zaninoni A., Zanella A. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus*, 2011; 9(3): 274–7.
3. King M.-J., Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Inter J Lab Hematol*, 2013; 35(3): 237–43.
4. Mariani M., Barcellini W., Vercellati C., et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica*. 2008;93:1310–1317.
5. Diagnostics and treatment of children with hematological and rare diseases / Clinical protocols. – Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 05.12.2022 No. 113.
6. Kuzminova Zh. A., Plyasunova S. A., Zhogov V. V., Smetanina N. S. Cytometric method of eosin-5-maleimide binding in the diagnosis of hereditary spherocytosis / *Clinical laboratory diagnostics*, 2016; 61 (3): 168–72.
7. Ovsyannikova G. S., Tereshchenko T. V., Ibragimova D. I., Novichkova G. A., Mitrofanova A. M., Smetanina N. S. Comprehensive assessment of iron overload in children with transfusion-dependent congenital anemias. *Pediatrics*. 2016; 95(4): 42–9.
8. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary spherocytosis / edited by A. T. Romyantsev, A. A. Maschan. – Moscow: 2014. – 16 p.

Поступила 19.06.2025 г.