

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 14.06.2023  
Принята к печати 14.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-146-155

# Содержание гемоглобина в ретикулоцитах как маркер дефицита железа у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Простые методы диагностики дефицита железа

Д.Р. Шарафутдинова<sup>1, 2</sup>, Е.Н. Балашова<sup>1</sup>, Ю.В. Кесслер<sup>1</sup>, Ю.В. Сухова<sup>1</sup>, А.Р. Киртбая<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Рындин<sup>1, 2</sup>, Т.Ю. Иванец<sup>1</sup>, О.В. Ионов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва

## Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии; ассистент кафедры непрерывного профессионального образования и симуляционных технологий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4  
E-mail: dikarush@gmail.com

Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He), или эквивалент ретикулоцитов, отражает текущую доступность железа для эритропоэза и представляется многообещающим параметром для выявления дефицита железа (ДЖ) у новорожденных. Цель: определить диагностическую значимость RET-He в качестве маркера ДЖ у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. В период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. на базе отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России мы провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 66 недоношенных новорожденных с ОНМТ. Гестационный возраст детей составил от 29 до 32 недель. В течение неонатального периода детям проводилось лабораторное обследование: расширенный клинический анализ крови с оценкой показателей эритропоэза периферической крови в 1-е и 3-и сутки жизни (с. ж.), далее 1 раз в 10–14 дней до выписки из стационара, биохимический анализ крови с определением сывороточного железа, ферритина, трансферрина на 7-е с. ж., далее 1 раз в 10–14 дней до выписки из стационара. Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. У недоношенных новорожденных с ОНМТ от рождения и до выписки из стационара значения RET-He плавно снижались (в 1-е с. ж. медиана (интерквартильный размах, interquartile range) составила 40,0 (35,7–41,9) пг, достигая наименьших значений после 3-й недели жизни – 28,4 (25,8–34,8) пг) и соответствовали значениям 33,5 (29,2–36,6) пг на момент выписки. Снижение уровня RET-He сочеталось со снижением уровня ретикулоцитов, при этом уровень гемоглобина не изменялся. Были выявлены статистически значимые корреляции между RET-He и средним содержанием гемоглобина в эритроцитах. Показатель D-He снижался с 1-х по 42-е с. ж. на фоне нарастания анемии. Отмечалась отрицательная сильная корреляционная связь между RET-He и Нуро-He ( $p < 0,005$ ). Начиная с 42-х с. ж., или к моменту выписки отмечалось статистически значимое снижение ферритина у 32% детей ( $n = 21$ ), а RET-He – у 77% ( $n = 51$ ). Была обнаружена корреляционная связь между RET-He и ферритином лишь после 42-х с. ж. у 21 новорожденного с ОНМТ с признаками абсолютного ДЖ ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,046$ ). Среди новорожденных без признаков абсолютного ДЖ значимых корреляций не выявлено. Между RET-He и железом и RET-He и трансферрином значимой связи выявлено не было. У недоношенных новорожденных с ОНМТ в возрасте более 42 с. ж. значения RET-He  $\leq 28,4$  пг соответствуют ДЖ (чувствительность 83,3% и специфичность 93,7%). Наиболее ранними диагностическими признаками ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ являлись снижение RET-He, D-He, RBC-He, повышение MicroR, Нуро-He, предшествовавшие снижению сывороточного железа и ферритина. RET-He наряду с D-He и Нуро-He обладает большой диагностической ценностью для ранней диагностики ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ.

**Ключевые слова:** ретикулоциты, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, эквивалент ретикулоцитов, дефицит железа, недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела при рождении

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 146–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-146-155

## Reticulocyte hemoglobin content as a marker of iron deficiency in premature newborns with very low birth weight. A simple tool for diagnosing iron deficiency

D.R. Sharafutdinova<sup>1,2</sup>, E.N. Balashova<sup>1</sup>, Yu.V. Kessler<sup>1</sup>, Yu.V. Sukhova<sup>1</sup>, A.R. Kirtbaya<sup>1,2</sup>, A.Yu. Ryndin<sup>1,2</sup>, T.Yu. Ivanets<sup>1</sup>, O.V. Ionov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

<sup>3</sup>Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Moscow

Reticulocyte hemoglobin content (RET-He) is a promising marker of iron deficiency (ID) in newborns. Objective: to determine the diagnostic value of RET-He as a marker of ID in premature newborns with very low birth weight (VLBW). We conducted a single-center retrospective cohort study, which included 66 premature infants admitted to the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Data were obtained from January 2016 to December 2018. The gestational age ranged from 29 to 32 weeks. Laboratory examination included blood tests on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> day of life, then every 10–14 days until the discharge from hospital, and the measurements of serum iron, ferritin, transferrin on the 7<sup>th</sup> day of life, then every 10–14 days until the discharge from hospital. This clinical study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee (Minutes No.12 of 17 November 2016) and the Scientific Council (Minutes No.19 of 29 November 2016) of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. RET-He was the highest at birth and declined gradually thereafter in premature newborns reaching the lowest values after 3 weeks of life (median (interquartile range) 28.4 (25.8–34.8) pg (on the 1<sup>st</sup> day of life – 40.0 (35.7–41.9) pg and 33.5 (29.2–36.6) pg at the time of discharge). A low RET-He level was associated with low reticulocytes, with no changes in hemoglobin. There was a positive correlation between RET-He and MCH. D-He decreased from 1 to 42 days of life as a marker of increasing anemia. There was a negative correlation between RET-He and Hypo-He ( $p < 0.005$ ). Starting from 42 days of life, or by the time of discharge, 32% of premature infants ( $n = 21$ ) had a low ferritin level and 77% ( $n = 51$ ) of premature infants had a low RET-He level, of which 21 infants developed ID (a positive correlation between RET-He and ferritin after 42 days of life ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.046$ )). There was no correlation between RET-He and ferritin in newborns without ID. Also, there were no correlations between RET-He and iron and RET-He and transferrin. After 42 days of life, RET-He less than 28.4 pg was a marker of ID (sensitivity 83.3% and specificity 93.7%). Low RET-He, D-He, RBC-He and high microR, Hypo-He were the earliest markers of ID in premature infants which predicted a decrease in serum iron and ferritin levels. RET-He, D-He and Hypo-He are biomarkers with accurate diagnostic value of ID in premature infants with VLBW.

**Key words:** reticulocytes, reticulocyte hemoglobin content, iron deficiency, very low birth weight premature infant

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 146–55.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-146-155

Современное развитие перинатологии позволяет обеспечить выживание большинства недоношенных новорожденных, включая и глубоко недоношенных детей. За последние годы значительно изменились вектор мышления и идеология в перинатальной медицине. Ведущим направлением становятся технологии, направленные на обеспечение здоровой жизни детей после выписки, полноценное дальнейшее развитие и качество жизни, улучшение неврологических исходов, максимальную реализацию когнитивного/интеллектуального потенциала среди выживших новорожденных.

Одной из «тихих» патологий, которая может влиять на отдаленные исходы и здоровье выживших новорожденных, является дефицит железа (ДЖ). Недоношенные дети рождаются с более низкими запасами железа и подвергаются риску развития ДЖ в неонатальном периоде [1].

Для оценки метаболизма железа в организме традиционно проводят обследование, включающее определение уровня гемоглобина, эритроцитов, эритроцитарных индексов: средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), коэффициент варируемости эритроцитов по объему, биохимический анализ крови с определением ферритина, трансферрина, железа.

Современные анализаторы исследуют форменные элементы крови с помощью иннова-

ционной технологии проточной цитофлуориметрии. Благодаря данному лабораторному методу возможным становится оценить не только внешние параметры клеток периферической крови (размер, объем), но и внутренние параметры (ядро, нуклеиновые кислоты). Помимо этого, подсчет клеток производится не в поле зрения, а в объеме крови, что позволяет провести более точный качественный и количественный анализ, а также определение стандартных и дополнительных показателей гемограммы. К дополнительным показателям относятся ретикулоцитарные параметры, которые отражают количество ретикулоцитов (RET), их дифференцировку, основанную на степени зрелости клеток и, соответственно, содержанию нуклеиновых кислот, что, в свою очередь, отражает гемопоэтическую активность костного мозга.

RET являются непосредственными предшественниками зрелых эритроцитов. RET в небольшом количестве попадают из костного мозга в периферическую кровь и после потери остатков рибонуклеиновых кислот (РНК) созревают в зрелые эритроциты в течение 2 дней. Поэтому RET выявляются как в костном мозге, так и в периферической крови [1, 2]. У новорожденных содержание RET в крови выше, чем у взрослых. RET являются наиболее чувствительным маркером эритропоэтической активности костного мозга. Данный показатель широко используется в

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 14.06.2023

Accepted 14.07.2023

### Correspondence:

Diana R. Sharafutdinova, Cand. Med. Sci., a senior researcher, an anesthesiologist-intensivist at the A.G. Antonov Intensive Care Unit of the Institute of Neonatology and Pediatrics; assistant of the Department of Continuing Professional Education and Simulation Technologies, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor at the Department of Neonatology of the N.F. Filatov Clinical Institute for Children's Health, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University) Address: 2, building 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia  
E-mail: dikarush@gmail.com

клинической практике для оценки эффективности лечения анемии.

Определение содержания гемоглобина в RET (RET-He), или эквивалент RET, в составе расширенного гематологического анализа имеет доказанную клиническую эффективность, в частности в нефрологии. Так, согласно европейским практическим рекомендациям по лечению заболеваний почек (EBPG и KDOQI), у пациентов рекомендовано определять RET-He в целях оптимизации терапии анемии.

Считается, что из-за короткой продолжительности жизни RET показатель RET-He отражает текущую доступность железа для эритропоэза более точно, чем другие показатели [3]. Поэтому RET-He представляется многообещающим параметром для диагностики и мониторинга ДЖ у новорожденных.

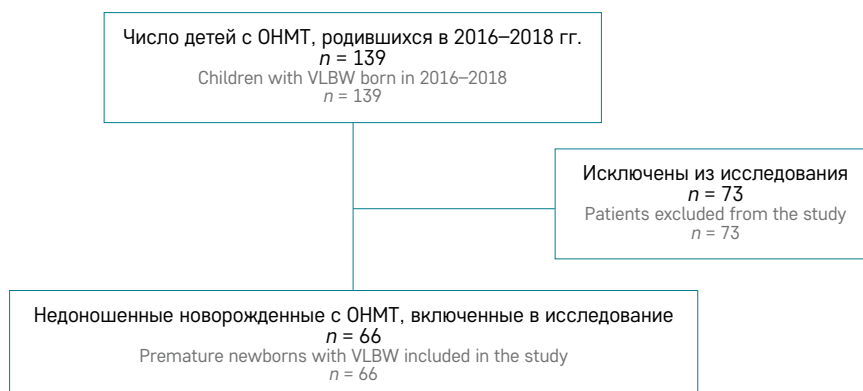
**Цель исследования** – определить диагностическую значимость RET-He в качестве маркера ДЖ у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. на базе отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д-р мед. наук, профессор Г.Т. Сухих) мы провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены недоношенные новорожденные с ОНМТ при рождении (< 1500 г). Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. У законных представителей новорожденных были взяты информированные согласия на участие в исследовании.

**Рисунок 1**  
Формирование выборки пациентов

Figure 1  
Flow chart of patient enrollment  
VLBW – very low birth weight



Критерии исключения: множественные пороки развития, гемолитическая болезнь новорожденных, врожденная анемия, постгеморрагическая анемия, проведение 1 гемотрансфузии эритроцитсодержащими компонентами крови и более во время госпитализации, терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином. С учетом критериев исключения в исследование вошли 66 недоношенных новорожденных с ОНМТ (рисунок 1).

Гестационный возраст (ГВ) новорожденных составил от 29 до 32 недель. Медиана (Me) и интерквартильный размах (interquartile range, IQR) массы тела детей при рождении составили 980 (948–1365) г; Me (IQR) длины – 32,5 (28–36) см; Me (IQR) оценки по шкале Апгар на 1-й минуте – 7 (5–7) баллов, на 5-й минуте – 7 (6–8) баллов. Всем недоношенным новорожденным проводилось отсроченное пережатие пуповины в течение 60–70 с после рождения. В целях профилактики ДЖ назначались пероральные препараты железа в виде Fe<sup>3+</sup>-гидроксид полимальтозного комплекса, начиная с 12–14-х суток жизни (с. ж.), при достижении объема энтерального питания 100 мл/кг/сут. Профилактическая доза препаратов железа составляла от 2 до 4 мг/кг/сут перорально с учетом массы тела при рождении. Me (IQR) возраста выписки новорожденных из стационара составила 56 (48–65) сут.

### Лабораторные методы исследования

Для проведения исследований кровь получали из вены утром перед кормлением с помощью систем для венозной крови (Sarstedt, Германия) с активатором свертывания и антикоагулянтом K<sub>3</sub>ЭДТА, в зависимости от вида анализа.

Гематологические исследования цельной венозной крови проводили на гематологических автоматических анализаторах фирмы Sysmex XS-800i и XT-350 (Sysmex, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии.

Биохимические исследования сыворотки крови производили спектрофотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе BA-400 (Biosystems, Испания). Для анализа использовали сыворотку, полученную путем центрифугирования при 3000 об/мин не менее 10 мин в центрифуге Eppendorf 5804 (Германия). Центрифугирование проводили не позднее чем через 1 ч после взятия крови.

У всех новорожденных с ОНМТ, включенных в исследование, определяли показатели эритропоэза в периферической крови в возрасте 1 и 3 с. ж., далее 1 раз в 10–14 дней до выписки из стационара.

Определялись следующие показатели:

- гемоглобин (г/л), гематокрит (%);
- MCV (мкм<sup>3</sup> или фл);
- MCH в абсолютных единицах (пг), пропорциональное отношению «гемоглобин/количество эритроцитов»;
- MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (г/дл), отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином;
- количество RET – предшественников эритроцитов (абс., %);
- индекс продукции RET, который рассчитывается по формуле:  $RET (\%) \times \text{гематокрит} / 45 \times 1,85$ . Индекс менее 2 говорит о снижении активности продукции эритроцитов, а более 2, напротив, о повышении;
- LFR (low fluorescence reticulocyte fractions, фракция RET с низкой флуоресценцией; %) – RET с низким содержанием РНК, наиболее зрелые;
- MFR (medium fluorescence reticulocyte fractions, фракция RET со средней флуоресценцией; %) – RET со средним содержанием РНК;
- HFR (high fluorescence reticulocyte fractions, фракция RET с высокой флуоресценцией; %) – RET с высоким содержанием РНК, наименее зрелые;
- IRF (Immature Reticulocyte Fraction, незрелая фракция RET; %) – определяется как соотношение молодых, или незрелых, RET и общего количества RET;
- MicroR (%) – микроцитарные эритроциты в процентах от всех эритроцитов;
- MacroR (%) – макроцитарные эритроциты в процентах от всех эритроцитов;
- Hуро-He – процентное соотношение эритроцитов с содержанием клеточного гемоглобина, пг;
- Hурег-He – процентное соотношение эритроцитов с содержанием клеточного гемоглобина, пг;
- RBC-HE (пг) – уровень гемоглобина в эритроцитах, соотношение Hуро-He и Hурег-He; сопоставимо со значением MCH; отражает содержание

железа в гемоглобине эритроцитов за последние 90–120 дней (продолжительность жизни зрелого эритроцита);

- RET-He (пг);
- Delta-He (D-He; пг) – показатель, который рассчитывается как разница между RET-He и RBC-He. В нормальных условиях D-He предполагает положительное значение. Это связано с тем, что в RET содержится большее количество гемоглобина по сравнению с эритроцитами (из-за постепенного снижения гемоглобина в течение жизни эритроцитов).

Определение содержания сывороточного железа, ферритина, трансферрина в сыворотке крови осуществлялось на 7-е с. ж., далее 1 раз в 10–14 дней до выписки из стационара. Признаками ДЖ являлись снижение MCV на 2 SD и более, концентрации сывороточного железа, а также ферритина < 30 мкг/л [3].

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы SPSS v.26. Учитывая отсутствие нормального распределения (по результатам теста Колмогорова–Смирнова, графического анализа данных), для каждого количественного параметра определяли Me, IQR, соответствующий 25-му и 75-му процентилем. Для качественных данных определяли показатели частоты (%). Связь между изучаемыми количественными показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и Спирмена и последующим установлением их значимости по критерию t. Показатель корреляции оценивали по шкале Чеддока. Показатель корреляции (r) менее 0,3 считали незначимым, если коэффициент корреляции находился в диапазоне от 0,3 до 0,5 – корреляционная связь умеренной силы, 0,5–0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (заметная) корреляционная зависимость. С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение раннего диагностического маркера ДЖ с указанием чувствительности и специфичности, описанием площади под кривой, диагностической точности. Сравнение связанных между собой совокупностей (анализ «до–после»; одни и те же пациенты на разных этапах наблюдения) при оценке количественных параметров проводили с помощью критерия Уилкоксона. При сравнении связанных между собой совокупностей (одни и те же пациенты на 3 этапах наблюдения) применяли критерий Фридмана. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены показатели эритропоэза периферической крови у недоношенных

новорожденных с ОНМТ в течение периода госпитализации.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у новорожденных отмечалось снижение концентрации гемоглобина, гематокрита от рождения до выписки из стационара. При статистическом анализе на разных этапах наблюдения с помощью критерия Фридмана нами выявлено, что концентрации гемоглобина и гематокрита после 3-й недели жизни снижались у 76% и 74% новорожденных с ОНМТ соответственно. После 6-й недели жизни или к моменту выписки из стационара у новорожденных отмечалось значимое уменьшение MCV, MCH и MCHC.

У новорожденных с ОНМТ отмечались снижение уровня RET к началу 2-й недели жизни и последующее повышение после 4-й недели жизни. К моменту выписки уровень RET снижался практически в 2 раза по сравнению с уровнем RET при рождении. Индекс продукции RET уменьшался с 7-х по 28-е с. ж. и составлял менее 2, что говорит о снижении активности продукции эритроцитов, далее отмечалось его повышение после 4-й недели жизни.

Отмечалось повышение зрелости показателей эритропоэза в периферической крови. Уменьшалось соотношение молодых, или незрелых, RET и общего количества RET (IRF), количество наименее зрелых RET с MFR и HFR, в то время как показатель LFR повышался.

После 2-й недели жизни у 23% ( $n = 15$ ) исследуемых новорожденных были выявлены признаки ДЖ (снижение сывороточного железа и ферритина). В то же время отмечались снижение MacroR, повышение MicroR и Hуро-He при нормальных значениях гемоглобина и эритроцитов.

Отмечалась сильная отрицательная корреляционная связь между RET-He и Hуро-He в возрасте 3 с. ж. ( $r = -0,66, p < 0,001$ ), 7–12 с. ж. ( $r = -0,54, p < 0,001$ ), 13–21 с. ж. ( $r = -0,44, p = 0,004$ ), 22–28 с. ж. ( $r = -0,71, p < 0,001$ ), 29–42 с. ж. ( $r = -0,82, p < 0,001$ ), более 42 с. ж. ( $r = -0,65, p = 0,023$ ).

В возрасте 29–42 с. ж. между RET-He и MicroR корреляционная связь была прямой, умеренной силы, значимой ( $r = 0,52, p = 0,018$ ), в других возрастных интервалах – незначимой.

Таблица 1

Показатели эритропоэза в клиническом анализе крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ. Ме (IQR)

Table 1

Parameters of erythropoiesis in complete blood count tests of premature newborns with VLBW. Median (Me) (interquartile range, IQR)

Показатели эритропоэза Parameters of erythropoiesis	Возраст пациентов, с. ж. Age of patients, days of life						
	1	3	7–12	13–21	22–28	29–42	> 42
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	186,5 (169–200)	166 (143–179)	140,0 (130,0–155,0)	126,0 (121,0–137,5)	113,0 (108,0–119,0)	98,0 (89,0–104,5)	89,5 (86,0–103,0)
Гематокрит, % Hematocrit, %	51,7 (46,8–55)	47 (40,4–50,3)	36,9 (35,3–41,4)	34,6 (21,6–73,5)	32,3 (29,6–32,6)	26,6 (24,7–30,1)	25,3 (24,1–29,3)
MCV, фл MCV, fL	108,1 (103–113,3)	107,4 (103,1–112,4)	100,0 (95,4–102,9)	97,1 (92,8–101,7)	96,3 (92,6–99,1)	89,2 (87,6–97,3)	87,0 (83,2–90,8)
MCH, пг MCH, pg	38,9 (37,5–40,4)	37,9 (36,2–39,6)	36,6 (35,1–38,0)	34,8 (33,8–36,7)	34,8 (32,1–36,0)	32,3 (30,7–37,9)	30,8 (28,8–32,4)
MCHC, г/дл MCHC, g/dL	36,4 (35,1–37)	35,6 (34,4–36,5)	36,4 (35,5–37,5)	36,4 (35,5–36,9)	35,8 (35,0–37,1)	35,6 (34,9–36,4)	35,3 (34,8–35,9)
RET, $\times 10^{12}/л$ RET, $\times 10^{12}/L$	0,352 (0,278–0,419)	0,321 (0,249–0,386)	0,131 (0,04–0,217)	0,117 (0,064–0,216)	0,179 (0,118–0,202)	0,211 (0,108–0,247)	0,199 (0,099–0,224)
RET, %	74,3 (59,3–89,7)	70,9 (52,4–94,9)	26,9 (21,6–32,1)	37,0 (20,3–61,1)	53,1 (37,8–66,8)	60,8 (59,3–79,8)	42,2 (38,9–63,9)
Индекс продукции RET Reticulocyte production index	14 (8,5–22,9)	9,3 (6,0–13,8)	1,9 (0,6–4,6)	1,6 (0,9–3,1)	1,9 (1,3–2,4)	2,7 (1,2–3,1)	2,3 (1,9–2,9)
LFR, %	56,4 (50–64,4)	61,7 (55,7–66,6)	58,7 (50,1–65,1)	65,5 (62,3–71,7)	65,7 (63,5–70,4)	62,7 (54,2–73,5)	74,6 (72,5–77,2)
MFR, %	21,9 (20,4–24,1)	23 (20,4–25,2)	22,6 (19,6–25,2)	19,6 (17,8–22,6)	20,9 (18,2–21,8)	20,3 (16,7–23,5)	17,5 (15,1–18,8)
HFR, %	20,3 (14,1–26,6)	15,1 (11,3–19,2)	20,0 (9,7–24,9)	14,0 (11,5–18,6)	13,5 (11,1–15,7)	16,6 (8,7–20,4)	7,9 (7,8–8,8)
IRF, %	43,7 (35,6–50)	38,4 (33,7–44,7)	36,5 (35,6–37,4)	34,6 (28,4–37,7)	35,7 (31,3–36,9)	36,4 (33,4–42,6)	25,4 (22,9–27,6)
MicroR, %	1,6 (1,4–2,2)	2 (1,7–2,5)	3,2 (2,6–4,0)	3,7 (2,9–4,2)	3,7 (2,7–4,5)	3,5 (3,2–4,4)	2,8 (2,8–4,4)
MacroR, %	56,7 (52,1–65,3)	51,3 (42,2–58,7)	31,0 (27,3–35,4)	32,0 (20,0–36,4)	19,3 (17,4–25,5)	15,0 (11,8–17,1)	8,5 (8,2–11,7)
Hуро-He, %	1,2 (0,8–2,1)	1,8 (1,2–2,8)	2,2 (1,0–2,8)	1,8 (2,9–4,2)	2,0 (1,6–2,9)	1,6 (1,4–2,2)	1,0 (0,9–1,8)
RBC-He, пг RBC-He, pg	34,7 (33,5–36,7)	33,8 (31,7–35,1)	30,6 (30,3–31,1)	30,1 (28,9–31,6)	30,3 (29,4–30,5)	29,5 (27,9–30,1)	29,4 (27,9–29,9)
RET-HE, пг RET-HE, pg	40,0 (35,7–41,9)	34,7 (28,1–36,9)	33,5 (28,2–36,0)	30,2 (26,0–35,8)	28,4 (25,8–34,8)	32,5 (25,9–37,0)	33,5 (29,2–36,6)
D-He, пг D-He, pg	5,8 (3,5–7,5)	5,6 (3,5–7,2)	5,5 (4,6–6,8)	4,0 (2,5–4,9)	4,3 (2,5–6,2)	3,5 (2,9–5,6)	3,1 (2,1–4,6)

Note. MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; RET – reticulocytes; LFR – low fluorescence reticulocytes; MFR – medium fluorescence reticulocytes; HFR – high fluorescence reticulocytes; IRF – immature reticulocyte fraction; MicroR – microcytic erythrocytes; MacroR – macrocytic erythrocytes; Hуро-He – hypochromic erythrocytes; RBC-He – erythrocyte hemoglobin content; RET-HE – reticulocyte hemoglobin content; D-He – Delta-He, is calculated as the difference between RET-He and RBC-He.

После 2-й недели жизни все дети, включенные в исследование, получали препараты железа. На фоне назначения препаратов железа MicroR, Нуро-Не уменьшались. Также, начиная со 2-й недели жизни и до выписки из стационара показатель RBC-He (соотношение Нуро-Не и Нурег-Не) снижался.

Отмечалась прямая сильная корреляционная связь между RBC-He и MCH в возрасте 29–42 с. ж. ( $r = 0,68, p = 0,012$ ), более 42 с. ж. ( $r = 0,78, p = 0,002$ ) и прямая умеренная корреляционная связь между RBC-He и RET-He в возрасте 29–42 с. ж. ( $r = 0,54, p = 0,011$ ) и более 42 с. ж. ( $r = 0,65, p = 0,023$ ). В возрасте до 28 с. ж. между RBC-He и RET-He статистически значимой корреляции не отмечалось.

Концентрация RET-He у недоношенных новорожденных с ОНМТ в 1-е с. ж. составила 40,0 (35,7–41,9) пг, на 3-и с. ж. отмечалось снижение до 32,7 (28,1–36,9) пг. В течение периода наблюдения концентрация RET-He сначала плавно снижалась, достигая наименьших значений после 3-й недели жизни, – значения составили 28,4 (25,8–34,8) пг, а затем медленно повышались, составляя на момент выписки 33,5 (29,2–36,6) пг. Изменения уровня RET-He сопровождались изменениями уровня RET, при этом уровень гемоглобина не изменялся. При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые статистически значимые корреляции между RET-He и MCH на 13–21-е с. ж. ( $r = 0,44, p = 0,003$ ), на 22–28-е с. ж. ( $r = 0,44, p = 0,01$ ), на 29–42-е с. ж. ( $r = 0,62, p = 0,004$ ) и более 42 с. ж. ( $r = 0,64, p = 0,036$ ). Между RET-He и MCHC – прямые статистически значимые корреляции на 13–21-е с. ж. ( $r = 0,37, p = 0,015$ ), на 22–28-е с. ж. ( $r = 0,66, p = 0,001$ ), на 29–42-е с. ж. ( $r = 0,56, p = 0,001$ ) и более 42 с. ж. ( $r = 0,60, p = 0,003$ ). Между RET-He и MCV статистически значимая прямая корреляция средней силы отмечалась лишь в возрасте более 42 с. ж. ( $r = 0,58, p = 0,032$ ). В другие точки исследования значимых корреляций между исследуемыми параметрами не выявлено. Статистически значимых корреляций между гемоглобином и RET-He в исследуемых точках не определялось.

Показатель D-He снижался с 1-х по 42-е с. ж. Динамика D-He в течение исследуемого периода

указывала на развитие и нарастание анемии. Снижение D-He статистически значимо коррелировало со снижением уровня RET-He в возрасте 3 с. ж. ( $r = 0,89, p < 0,001$ ), 7–12 с. ж. ( $r = 0,82, p < 0,001$ ), 13–21 с. ж. ( $r = 0,85, p < 0,001$ ), 22–28 с. ж. ( $r = 0,84, p < 0,001$ ), 29–42 с. ж. ( $r = 0,89, p < 0,001$ ), более 42 с. ж. ( $r = 0,94, p < 0,001$ ).

В таблице 2 представлены показатели железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ в течение периода госпитализации.

После 4-й недели жизни отмечалось статистически значимое снижение ферритина у 32% ( $n = 21$ ) детей,  $p = 0,028$ , RET-He – у 77% ( $n = 51$ ),  $p = 0,014$  (таблицы 1, 2).

Мы обнаружили слабую корреляционную связь между RET-He и ферритином ( $r = 0,34, p = 0,046$ ) лишь после 42-х с. ж. у 21 недоношенного новорожденного с ОНМТ с признаками абсолютного ДЖ. Среди новорожденных без признаков абсолютного ДЖ значимых корреляций не выявлено. Между RET-He и уровнем железа ( $r = 0,26, p = 0,740$ ) и RET-He и уровнем трансферрина значимой связи не выявлено ( $r = -0,09, p = 0,737$ ). После 42-х с. ж. не наблюдалось статистически значимой корреляции между уровнями гемоглобина и ферритина ( $r = -0,20, p = 0,422$ ), железа ( $r = -0,05, p = 0,825$ ) и трансферрина ( $r = 0,07, p = 0,805$ ).

У 21 ребенка отмечались признаки абсолютного ДЖ в возрасте более 4 недель жизни, значения RET-He составили  $< 30,6$  пг. У 2 детей наблюдались признаки железодефицитной анемии перед выпиской из стационара в возрасте 6 недель жизни.

С помощью ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи наличия абсолютного ДЖ и значения RET-He в возрасте старше 42 с. ж. у недоношенных новорожденных с ОНМТ, мы определили оптимальное разделяющее значение RET-He, равное 28,4 пг, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности (83,3%) и специфичности (93,7%) (рисунок 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи наличия абсолютного ДЖ и RET-He в возрасте более 42 с. ж., составила  $0,927 \pm 0,057$  с 95% доверительным интервалом 0,815–0,996.

Таблица 2

Концентрации сывороточного железа, ферритина и трансферрина у недоношенных новорожденных с ОНМТ. Me (IQR)

Table 2

Serum iron, ferritin and transferrin concentrations in preterm newborns with VLBW. Me (IQR)

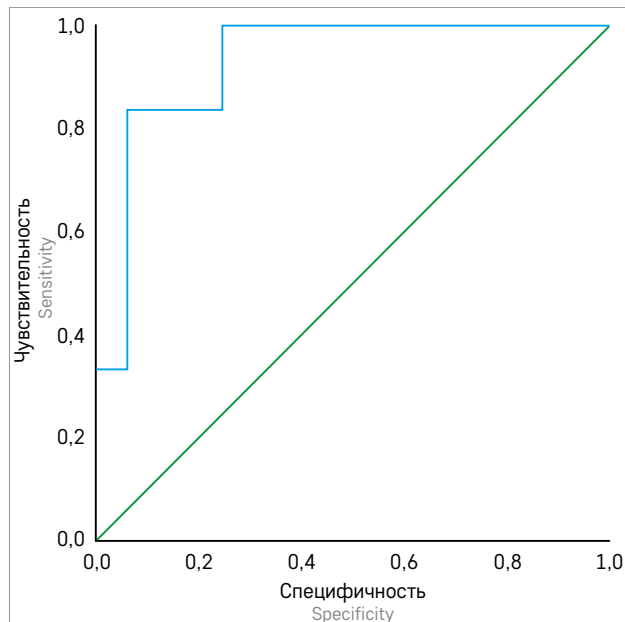
Показатель Parameter	Возраст пациентов, с. ж. Age of patients, days of life				
	7–12	13–21	22–28	29–42	> 42
Железо, ммоль/л Iron, mmol/L	17,6 (8,7–18,4)	17,7 (9,4–20,6)	15,6 (9,2–16,4)	11,7 (8,7–20,6)	17,5 (10,2–20,9)
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/L	176,6 (135,9–294,0)	143,9 (71,2–219,5)	105,5 (86,6–190,9)	43,7 (27,9–96,4)	37,4 (23,1–105,7)
Трансферрин, мг/дл Transferrin, mg/dL	185,9 (166,9–214,9)	211,8 (169,6–245,0)	199,7 (173,6–233,2)	223,3 (202,3–232,2)	213,9 (191,2–222,9)

Рисунок 2

ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи наличия абсолютного ДЖ и значения RET-He (пг) после 42 с. ж. у недоношенных новорожденных с ОНМТ

Figure 2

The ROC-curve corresponding to the relationship between the presence of absolute iron deficiency and the RET-He (pg) value after 42 days of life in premature newborns with VLBW



Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,003$ ).

Площади под кривой для определения ДЖ были выше для RET-He в возрасте более 42 с. ж. по сравнению с ферритином (0,927 против 0,752), железом (0,927 против 0,675) и MCV (0,927 против 0,642).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значительный интерес представляют работы по изучению показателей крови, отражающих состояние эритропоэза, а также особенностей обмена железа у недоношенных новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика таких состояний, как ДЖ, может быть проведена с использованием современных автоматических гематологических анализаторов. Такой подход демонстрирует, что важно уделять внимание каждому параметру результата развернутого гематологического анализа. Традиционно оцениваются такие показатели, как MCV, MCH, MCHC, а также уровень ферритина, железа и трансферрина сыворотки крови. Однако в ряде случаев для исследования метаболизма железа данные маркеры могут быть малоинформативными. Показатели MCV, MCH, MCHC, как правило, изменяются не сразу и являются неспецифическими признаками ДЖ, особенно у недоношенных новорожденных. Если же говорить о биохимических маркерах, то низкая концентрация ферритина однозначно указывает на ДЖ, в то время

как его нормальная или повышенная концентрации не позволяют однозначно утверждать об избытке железа. При инфекционных заболеваниях концентрация ферритина может быть повышена даже при ДЖ [4, 5]. Так, в исследовании M. Ochiai и соавт. [6], целью которого было изучение обмена железа и клинических особенностей у детей с ОНМТ при рождении, множественный логистический анализ выявил 3 сопутствующих фактора гиперферритинемии (значения ферритина более 500 нг/мл) у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, к которым относились наличие сепсиса, бронхолегочной дисплазии средней или тяжелой формы, а также лигирование гемодинамически значимого открытого артериального протока.

Определение растворимого рецептора трансферрина (sTfR) является частью диагностики анемии в сложных случаях. Значение sTfR оценивается совместно с сывороточным трансферрином, сывороточным ферритином и количеством RET. Значение sTfR можно использовать для оценки текущих потребностей в железе, в то время как концентрация ферритина отражает имеющиеся запасы железа. Оба значения вместе дают более точную картину. Однако метод измерения sTfR доступен не во всех лабораториях и практически не используется в рутинной клинической практике, поскольку является дорогостоящим. В исследовании A.K. Tiwari и соавт. (2018) среди 501 донора крови было обнаружено, что RET-He обладает способностью, сопоставимой с sTfR, идентифицировать скрытый ДЖ. Параметры sTfR и RET-He выявили скрытый ДЖ у 148 и 135 доноров соответственно. RET-He имел чувствительность 92,7%, специфичность 97,16%, положительную прогностическую ценность 93,1% и отрицательную прогностическую ценность 96,3% по сравнению с sTfR. Сывороточный ферритин, общая железосвязывающая способность и сывороточное железо имели сравнительно более низкую чувствительность – 87,16%, 79,7% и 77,7% соответственно [7].

В случаях нормальной или повышенной концентрации ферритина определение RET-He (как способа прямого измерения уровня железа, которое непосредственно используется для биосинтеза гемоглобина) может позволить выяснить, достаточно ли железа поступает для эритропоэза. Поэтому RET-He следует измерять вместе с ферритином. Высокий или нормальный уровень ферритина в сочетании с низким показателем RET-He может указывать на функциональный ДЖ, а низкий уровень ферритина с низким RET-He свидетельствует о классическом ДЖ. Измерение RET-He предоставляет информацию о текущей биологической доступности железа – низкий показатель означает ДЖ или биологическую недоступность железа для эритропоэза.

RET-He может быть определен в течение нескольких минут в капиллярной и/или венозной крови с помощью развернутого клинического анализа крови на высокотехнологичном гематологическом анализаторе, что сокращает флеботомические потери крови и является относительно низкочастотным методом в отличие от определения железа, ферритина, трансферрина, а также sTfR в сыворотке крови. RET-He не зависит от острой фазы воспалительной реакции, что имеет важное значение при проведении дифференциальной диагностики ДЖ.

Согласно отечественным исследованиям, определение RET-He используется при диагностике железодефицитных состояний в педиатрической практике. Диагностика ДЖ у детей представляет сложности при сопутствующих заболеваниях, когда биохимические показатели обмена железа могут оказаться недостаточно информативными. Показатели RET-He и D-He позволяют раньше выявить истинный ДЖ и не зависят от сопутствующей патологии [2, 8, 9]. В работе К.И. Пшеничной и соавт. [10] определялись RET-He и D-He в клиническом анализе крови на гематологических анализаторах Sysmex XT-4000 и Sysmex XN-9000 (Япония) у 24 детей в возрасте от 1 года до 18 лет: абсолютный латентный ДЖ наблюдался у 5 пациентов, железодефицитная анемия – у 19. RET-He оказался сниженным в среднем до  $24,2 \pm 3,5$  пг. Через 2 нед после начала лечения при тенденции к повышению других показателей анализа крови RET-He повысился до  $26,0 \pm 2,9$  пг. Показатель D-He, сниженный исходно до  $2,9 \pm 0,9$  пг, вырос до  $6,3 \pm 3,4$  пг. Авторы сделали вывод о том, что показатели RET-He и D-He при ДЖ являются информативными, экономичными и доступными, не требующими дополнительного объема крови.

Мы провели оценку стандартного профиля гематологических тестов, а также функционального состояния RET у новорожденных с ОНМТ и выявили, что после 2-й недели жизни у 23% ( $n = 15$ ) новорожденных отмечались признаки ДЖ (снижение сывороточного железа и ферритина), снижение MacroR, повышение MicroR, повышение Hуро-He при нормальных значениях гемоглобина и эритроцитов. Следует отметить, что перечисленные показатели могут быть измерены без дополнительного объема флеботомий и могут выявлять микроцитарные и гипохромные нарушения, даже когда показатели эритроцитов в норме.

На фоне назначения препаратов железа показатели MicroR, Hуро-He снижались, что позволяет говорить о возможности их использования как дополнительного критерия при оценке эффективности терапии препаратами железа и подбора оптимальной дозы.

D-He является расчетным показателем, который легко измерить в повседневной практике, его

значения у взрослого человека находятся в положительном диапазоне, поскольку содержание гемоглобина в RET выше, чем в эритроцитах [9]. Значения D-He ниже нормального диапазона на протяжении длительного времени указывают на развитие анемии [11]. D-He напрямую отражает участие железа в эритропоэзе независимо от запасов железа в организме, в то время как RET-He – среднее значение гемоглобина вновь образованных незрелых RET [12]. D-He и RET-He не зависят от сопутствующих воспалительных состояний, демонстрируют быструю реакцию на изменение доступности железа и отражают функциональную доступность железа для эритропоэза в течение 1–2 дней [13, 14]. В нашем исследовании у новорожденных с ОНМТ отмечалось плавное снижение D-He в течение периода от рождения до выписки из стационара. Среди ранних признаков ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ по данным оценки гематологических параметров в клиническом анализе крови определено статистически значимое снижение RET-He, D-He, RBC-He и увеличение MicroR и Hуро-He. При проведении корреляционного анализа между традиционно используемыми маркерами ДЖ и показателями функционального состояния RET отмечались значимая прямая корреляционная связь между RET-He и MCH, RET-He и MCHC, RET-He и RBC-He, RET-He и D-He и обратная корреляционная связь между RET-He и Hуро-He ( $p < 0,05$ ). Между RET-He и железом, RET-He и трансферрином, как и между RET-He и гемоглобином, значимых корреляций в исследуемых точках выявлено не было. У 21 недоношенного новорожденного с ОНМТ с признаками абсолютного ДЖ после 42 с. ж. наблюдалась слабая корреляционная связь между RET-He и ферритином ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,046$ ). Полученные результаты указывают на то, что RET-He, D-He являются более ранними маркерами ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ. При этом уменьшение RET-He по сравнению со значениями D-He происходило с некоторым опозданием: значимые изменения со стороны D-He наблюдались уже после 2-й недели жизни, в то время как RET-He значимо снижался после 3–4 недель жизни. На фоне назначения препаратов железа отмечалась положительная динамика со стороны как D-He, так и RET-He. Таким образом, при проведении терапии препаратами железа появляется возможность ориентироваться на значения D-He и RET-He вместо сывороточных маркеров, что дает возможность раньше обнаружить и оценить эффективность терапии.

Обращала на себя внимание также сильная прямая корреляционная связь между RET-He и D-He, обратная корреляционная связь между RET-He и Hуро-He, начиная с 3-х с. ж. и до выписки из стационара. Вероятно, данные показатели являются наиболее взаимосвязанными и отражают латентный ДЖ.



Ввиду недостаточной информированности врачей, а также отсутствия стандартизированных пороговых значений RET-He рутинное использование RET-He и других показателей функционального состояния RET в клинической практике ограничено. Нормальный диапазон RET-He у взрослых составляет 28–35 пг. В литературе представлены немногочисленные исследования, посвященные определению RET-He и других показателей функционального состояния RET у недоношенных новорожденных. В исследовании R.T. Al-Ghananim и соавт. [15] были описаны значения RET-He у недоношенных новорожденных с ОНМТ при рождении. В первые 24 ч жизни уровень RET-He составлял  $31,8 \pm 1,1$  пг (mean  $\pm$  SD). Затем отмечалось снижение до  $28,3 \pm 1,1$  пг к 2–3-м с. ж., после чего уровень RET-He оставался устойчивым –  $28,4 \pm 0,5$  пг. Значения RET-He у недоношенных детей старше 4 с. ж. были существенно ниже, чем у доношенных новорожденных, детей более старшего возраста и взрослых –  $31,6 \pm 0,11$  пг,  $32,0 \pm 0,12$  пг и  $33,0 \pm 0,13$  пг соответственно. L. Lorenz и соавт. [16] провели исследование, целью которого было установление диапазона RET-He у недоношенных и доношенных детей в течение первых 24 ч жизни и определение антенатальных факторов, влияющих на этот показатель. У недоношенных детей ГВ < 30 недель ( $n = 55$ ) уровень RET-He составил (mean  $\pm$  SD)  $30,7 \pm 3,0$  пг, у недоношенных детей ГВ 30–36 недель ( $n = 241$ ) –  $31,2 \pm 2,6$  пг и у доношенных новорожденных ( $n = 216$ ) –  $32,0 \pm 3,2$  пг. Наиболее низкое значение RET-He (2,5-й перцентиль) во всех группах составило 25 пг вне зависимости от ГВ. Кроме того, были обнаружены только слабые/отсутствующие корреляции между RET-He и С-реактивным белком ( $r = 0,18$ ), интерлейкином-6 ( $r = 0,03$ ) и рН артерии пуповины ( $r = -0,07$ ), а также ГВ ( $r = 0,18$ ). Наблюдались незначительные различия в RET-He в зависимости от способа родоразрешения (влагалищные роды –  $32,3 (3,2)$  пг, кесарево сечение –  $31,4 (3,0)$  пг). В следующем исследовании L. Lorenz и соавт. [17] проанализировали 805 образцов крови, полученных от 207 доношенных и 295 недоношенных новорожденных. RET-He снижался на 1,5 пг/день (коэффициент регрессии (95% доверительный интервал)  $-1,5$  (от  $-1,8$  до  $-1,2$ ) пг,  $p < 0,0001$ ). Это снижение было более значительным у недоношенных детей (коэффициент регрессии  $-2,2$  (от  $-2,6$  до  $-1,8$ ) пг,  $p < 0,0001$ ), чем у доношенных детей (коэффициент регрессии  $-0,8$  (от  $-1,3$  до  $-0,2$ ) пг,  $p < 0,01$ ). Авторы сделали вывод, что RET-He снижался в течение первых дней после рождения. В нашем исследовании концентрация RET-He у недоношенных новорожденных с ОНМТ в 1-е с. ж. составила  $40,0 (35,7–41,9)$  пг, на 3-и с. ж. отмечалось снижение до  $32,7 (28,1–36,9)$  пг, на 7–12-е с. ж. – до  $33,5 (28,2–36,0)$  пг,

на 13–21-е с. ж. – до  $30,2 (26,0–35,8)$  пг, на 22–28-е с. ж. – до  $28,4 (25,8–34,8)$  пг, на 29–42-е с. ж. – до  $32,5 (25,9–37,0)$  пг. В течение периода наблюдения RET-He сначала плавно снижался, достигая наименьших значений после 3-й недели жизни. Отмечалось статистически значимое снижение RET-He у 77% ( $n = 51$ ) детей,  $p = 0,014$ . На фоне приема препаратов железа в профилактических дозах RET-He медленно увеличивался, составляя на момент выписки  $33,5 (29,2–36,6)$  пг. Значения RET-He показали медленную тенденцию к росту при энтеральном приеме препаратов железа после первоначального снижения, что позволяет предположить его возможное использование в качестве маркера для мониторинга терапии препаратами железа у новорожденных.

Референтные значения у новорожденных детей, в особенности недоношенных, описаны в немногочисленных исследованиях. Поэтому, несмотря на малый объем выборки нашей работы, что, безусловно, является ее ограничением, мы считаем, что полученные данные вносят существенный вклад в описание и анализ показателей эритропоза периферической крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ. Согласно нашему исследованию, изменения уровня RET-He сопровождались изменениями уровня RET, при этом уровень гемоглобина не изменялся. В возрасте более 42 с. ж. при значениях RET-He, равных или менее 28,4 пг, с чувствительностью 83,3% и специфичностью 93,7% прогнозировался высокий риск наличия абсолютного ДЖ. Иными словами, у недоношенных новорожденных с ОНМТ в возрасте старше 42 с. ж. при значениях RET-He, равных или менее 28,4 пг, доступность железа для синтеза гемоглобина является недостаточной. Площади под кривой для определения ДЖ были выше для RET-He в возрасте более 42 с. ж. по сравнению с ферритином (0,927 против 0,752), железом (0,927 против 0,675) и MCV (0,927 против 0,642).

Таким образом, RET-He является информативным маркером скрытого ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ в возрасте более 6 недель и может превосходить по диагностической значимости ферритин, железо и MCV. Однако только комплексная оценка всех показателей позволит наиболее рано и точно определить ДЖ, а также подобрать оптимальный режим терапии каждому ребенку индивидуально.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранними диагностическими признаками ДЖ у недоношенных новорожденных с ОНМТ являлись снижение RET-He, D-He, RBC-He, повышение MicroR и Нуро-He. Мы предполагаем, что в клинической

практике у недоношенных новорожденных с ОНМТ в возрасте более 42 с. ж. можно ориентироваться на значения RET-He, равные или менее 28,4 пг, как дополнительный критерий ДЖ (чувствительность 83,3% и специфичность 93,7%). Благодаря определению RET-He, а также D-He, Нуро-He, можно с минимальными затратами значительно раньше обнаружить признаки латентного ДЖ, не увеличивая при этом флеботомические потери крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины комплексной программы профилактики и лечения анемии недоношенных. В качестве перспектив дальнейшей разработки темы мы планируем провести оценку изменений RET-He и других показателей функционального состояния RET в

клиническом анализе периферической крови у недоношенных новорожденных с ОНМТ, получавших и не получавших терапию рекомбинантным человеческим эритропоэтином.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Sharafutdinova D.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

**Balashova E.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

**Sukhova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

**Kirtbaya A.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

**Ryndin A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

**Ivanets T.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Ionov O.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

## Литература

- Christensen R.D., Bahr T.M., Ward D.M. Iron deficiency in newborn infants: global rewards for recognizing and treating this silent malady. *Newborn (Clarksville)* 2022; 1 (1): 97–103. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0021
- Балашова Е.А., Мазур Л.И., Перстенева Н.П. Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65 (3): 44–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52
- Балашова Е.А., Шарифутдинова Д.Р., Нароган М.В., Пучкова А.А., Дегтярева А.В., Сапун О.И. и др. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2021; 9 (3): 47–61. DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-3-47-61
- Buttarelli M., Pajola R., Novello E., Mezzapelle G., Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (12): 1939–45.
- Mehta S., Goyal L.K., Kaushik D., Gulati S., Sharma N., Harshvardhan L., Gupta N. Reticulocyte hemoglobin vis-a-vis serum ferritin as a marker of bone marrow iron store in iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India* 2016; 64: 38–42.
- Ochiai M., Kurata H., Inoue H., Tanaka K., Matsushita Y., Fujiyoshi J., et al. An Elevation of Serum Ferritin Level Might Increase Clinical Risk for the Persistence of Patent Ductus Arteriosus, Sepsis and Bronchopulmonary Dysplasia in Erythropoietin-Treated Very-Low-Birth-Weight Infants. *Neonatology* 2017; 111 (1): 68–75.
- Tiwari A.K., Bhardwaj G., Arora D., Aggarwal G., Pabbi S., Dara R.C., et al. Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors—study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sang* 2018; 113 (7): 639–46.
- Барановская И.Б., Лузакова И.А., Напсо Л.И., Проскуряков М.Т., Ригер Н.А. Гемоглобин ретикулоцитов – дополнительный маркер диагностики ранней стадии железодефицитных состояний. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.rusnauka.com/8\\_NPE\\_2007/Medicine/20914.doc.htm](http://www.rusnauka.com/8_NPE_2007/Medicine/20914.doc.htm) (дата обращения 22.06.2023).
- Weimann A., Cremer M., Hernáiz-Driever P., Zimmermann M. Delta-He, Ret-He and a New Diagnostic Plot for Differential Diagnosis and Therapy Monitoring of Patients Suffering from Various Disease-Specific Types of Anemia. *Clin Lab* 2016; 62: 667–77.
- Пшеничная К.И., Ивашкина Т.М., Зайдина М.В. Определение гемоглобина ретикулоцитов – современный подход к диагностике железодефицитных состояний у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 32–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-32-35
- Теряева Н.Б., Кван О.К., Гаджиева О.А., Баширян Б.А. Динамический контроль лабораторных показателей при коррекции железодефицитных состояний у нейрохирургических больных. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67 (4): 500–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-500-509.
- Van Pelt J.L., Klatte S., Hwandih T., Barcaru A., Riphagen I.J., Linssen J., Bakker S.J.L. Reference Intervals for Sysmex XN Hematological Parameters as Assessed in the Dutch Lifelines Cohort. *Clin Chem Lab Med* 2022; 60: 907–20.
- Uçar M.A., Falay M., Dağdas S., Ceran F., Uurlu S.M., Özet G. The Importance of RET-He in the Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and the Evaluation of Response to Oral Iron Therapy. *J Med Biochem* 2019; 38: 496–502.
- Zuther M., Rübsem M.L., Zimmermann M., Zarbock A., Hönemann C. Improved Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in the Critically Ill via Fluorescence Flowcytometric Hemoglobin Biomarkers. *Cells* 2022; 12 (1): 140. DOI: 10.3390/cells12010140.
- Al-Ghananim R.T., Nalbant D., Schmidt R.L., Cress G.A., Zimmerman M.B., Widness J.A. Reticulocyte Hemoglobin Content During the First Month of Life in Critically Ill Very Low Birth Weight Neonates Differs From Term Infants, Children, and Adults. *J Clin Lab Anal* 2016; 30 (4): 326–34.
- Lorenz L., Peter A., Arand J., Springer F., Poets C.F., Franz A.R. Reference Ranges of Reticulocyte Haemoglobin Content in Preterm and Term Infants: A Retrospective Analysis. *Neonatology* 2017; 111 (3): 189–94. DOI: 10.1159/000450674
- Lorenz L., Peter A., Arand J., Springer F., Poets C.F., Franz A.R. Reticulocyte Haemoglobin Content Declines More Markedly in Preterm than in Term Infants in the First Days after Birth. *Neonatology* 2017; 112 (3): 246–50. DOI: 10.1159/000477124