



ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АНЕМІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Т. М. Плеханова

Особливого практичного значення набувають питання диференційної діагностики окремих форм анемії. Існує багато причин розвитку анемії у новонароджених, але спільність механізмів розвитку при різній етіології дозволяє виділити наступні групи:

- анемії, пов'язані з гострою або хронічною крововтратою (постгеморагічні);
- анемії, обумовлені підвищенням руйнуванням еритроцитів (гемолітичні);
- анемії внаслідок недостатності еритропоезу (гіпо- та апластичні, дефіцитні, в тому числі залізодефіцитні, анемії недоношених).

Ця класифікація дозволяє відзначити провідний патогенетичний механізм розвитку анемії, хоча слід враховувати, що у багатьох випадках можливе поєднання декількох причин.

Анемія – клініко-лабораторний синдром, і з огляду на неспецифічність клінічних проявів лабораторні показники слід розглядати як важли-

вий компонент діагностики – важкості, причин та характеру анемії. Для діагностики і диференціальної діагностики анемії новонароджених необхідно виконати обов'язкові лабораторні дослідження

Анемії у період новонародженості діагностуються рідше, ніж зустрічаються. Це обумовлено, по-перше, відсутністю специфічних клінічних проявів, особливо на тлі адаптаційних процесів, по-друге, недостатніми можливостями використання мікрометодів у лабораторній діагностиці, а також відсутністю єдиного підходу до оцінки вікових показників рівня гемоглобіну, гематокриту, які залежать як від методик, так і від умов та методів забору крові

вий компонент діагностики – важкості, причин та характеру анемії.

Для діагностики і диференціальної діагностики анемії новонароджених необхідно виконати обов'язкові лабораторні дослідження

1. Вміст гемоглобіну Hb. Слід пам'ятати, що венозний гемоглобін на 2–5% нижчий капілярного, тому важливо у сумнівних випадках у тяжко хворого пацієнта визначити гемоглобін у крові з центральної вени.

У разі неможливості за будь-якої причини провести забір венозної крові необхідно попередньо розігріти ту частину тіла (наприклад, п'яту), з якої буде взята кров.

Зниження рівня гемоглобіну (Hb) у перші 2 тижні життя менше 145 г/л капілярної крові і менше 130 г/л венозної розцінюються як анемія. У віці трьох тижнів і старше про анемію свідчить рівень Hb нижче 120 г/л.

2. Кількість еритроцитів (RBC). Цей показник коливається від $4,2$ до $5,8 \times 10^{12}/л$.
3. Гематокрит (Ht). Гематокрит капілярної крові на 2,7–3,7% вищий венозного (похибка при визначенні капілярного Ht на фоні анемії значно зростає). Нагрівання частини тіла, з якої буде взята кров, знижує цю різницю до 1,9%.

- Капілярний гематокрит слід визначати за формулою: $Ht \text{ венозний} = Ht \text{ капілярний} : 1,1$.
- Кількість ретикулоцитів (RTC). Достовірний показник регенераторної активності кісткового мозку, контролюється еритропоетином та залежить від вмісту мікроелементів кровотворної дії (цинк, кобальт, залізо, мідь, тощо). Коливається в межах 3–7% у доношених, та 6–8% у недоношених дітей.
 - Кількість нормобластів (ядерні еритроцити). Протягом 1 тижня нормобласти присутні у периферійній крові майже у кожного новонародженого (0,1% всієї популяції еритроцитів, або до 24 на 100 лейкоцитів). У недоношених дітей кількість нормобластів вища (1000–1500 в 1 мкл) і вони можуть бути присутніми у периферійній крові до 6–8 тижнів.
 - Морфологічне дослідження еритроцитів. Мазок периферійної крові має дуже важливе практичне значення. Новонародженим притаманне збільшення кількості еритроцитів неправильних форм, але в той же час наявність морфологічних змін еритроцитів дозволяє виявляти специфічні захворювання крові (мембрано-, ферменто- гемоглобінопатії).

Табл. Диференційна діагностика анемії у новонароджених дітей

Причини неонат. анемії	Особливості анамнезу	Період маніфестації
Гострі постгеморагічні анемії	Перинатальні фактори ризику фето-материнської, фето-фетальної трансфузії Враховувати приховану крововтрату	Після народження, ранній неонатальний період
Хронічні постгеморагічні анемії	Перинатальні фактори ризику фето-материнської, фето-фетальної трансфузії Враховувати приховану крововтрату. «Лабораторне знекровлення»	Після народження, ранній неонатальний період, від 2-го до 8-го тижня після народження
Гемолітичні анемії	Сімейний анамнез (анемії, гематологічні захворювання, жовтяниці у родичів та попередніх дітей, гепатоспленомегалії, вроджені захворювання печінки та жовчовивідних шляхів тощо) Група крові та Rh-фактор у матері та батька (можливий конфлікт) Ймовірність інфекції	Після народження, неонатальний період
Вроджені гіпопластичні анемії	Сімейний та спадковий анамнез	Перші тижні, місяці життя
Рання анемія недоношених	Недоношеність Раннє перетискання пуповини Несприятливі чинники ante- і постнатального періоду – асфіксія при народженні, ВШК, НЕК, інфекції перинатального періоду, тривала киснева терапія Втрати крові під час її взяття для лабораторного дослідження Перинатальні крововтрати Прискорений ріст	Після 2–8 тижня життя
Пізня анемія недоношених	Недоношеність Раннє клемування пуповини (до 30–45 с) після народження (зниження запасу заліза на 20%) Перинатальна крововтрата Відсутність повного забезпечення фізіологічної потреби в залізі (не менше, ніж 0,5 мг/кг на добу) з харчуванням. Еритропоєтинотерапія Низька активність процесів реутилізації ендogenous заліза Інфекційні захворювання	Після 3-го місяця життя, пік захворювання – у другому півріччі

7. Еритроцитарні індекси – враховуючи той факт, що дослідження виконуються на гемоаналізаторах, слід проводити оцінку наступних показників:
- Середній об'єм еритроцита (MCV). Референсні значення у новонароджених дітей — 104–118 фл (фізіологічний макроцит), після 3 місяців — 81–94 фл.
 - Сер. вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) – непрямої показник насичення еритроцита Hb. Референсні значення у немовлят — 30–35 пг.
 - Середня концентрація Hb у певному об'ємі еритроцитів (MCHC) – чутливий тест при порушенні процесів гемоглобіноутворення. Референсні значення — 30–36%.
 - Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) – відображає гетерогенність еритроцитів за розмірами. Референсні значення — 11,6–15,0%.
8. Осмотична резистентність еритроцитів – діагностичний тест при підозрі на гемолітичну анемію. Нормальне значення початку гемолізу при концентрації натрію хлориду — 0,5–0,45%, повний гемоліз — 0,40–0,35%.

Особливості клінічних проявів	Додаткові методи дослідження та їхня характеристика
<p>Клініка шоку (Hb <100 г/л) Без клініки шоку (Hb 110–140 г/л) Наявність масивних гематом Шлунково-кишкова кровотеча Кровотеча з пупкової ранки</p>	<p>Знижені Hb, Ht, RBC (достовірні показники через 6–12 год. після крововтрати) Ретикулоцити – нормальний рівень (підвищуються через 1–2 тижні). Тест Kleihauer-Betke (+) Тест Апта (-) Оцінка даних нейросонографії УЗД внутрішніх органів, коагулограми</p>
<p>Блідість, жовтяниця (розсмоктування гематом), пригнічення, збудливість Низькі прибавки маси тіла</p>	<p>Знижені Hb, Ht, RBC. Ретикулоцитоз. Мікроцитоз. Оцінка даних нейросонографії УЗД внутрішніх органів</p>
<p>Блідість, жовтяниця, спленомегалія, гепатомегалія</p>	<p>Знижені Hb, Ht, RBC. Ретикулоцитоз. Нормобластоз, мікроцитоз. Анізоцитоз. Змінена морфологія RBC (мікросфероцити, сфероцити, пікноцити; шизоцити) Оцінка даних: група крові, Rh-фактор дитини, пряма реакція Кумбса, рівень білірубину, С-реактивний протеїн, ІФА, ПЛР, коагулограми Обстеження батьків (загальний аналіз крові, мазок крові, еритроцитарні індекси, осмотична стійкість еритроцитів, активність ферментів еритроцитів)</p>
<p>Аномалії скелету (гіпоплазія кінцівок, полідактилія, аномалії хребта та ребер). Вроджені вади серця, сечостатевої системи, очей. Мікроцефалія</p>	<p>Знижені Hb, Ht, RBC Ретикулопенія (RTC < 0,5–1,0%) Мікроцити (MCV < 80 фл) Лейкопенія, тромбоцитопенія (анемія Фанконі) Оцінка даних ослідування кісткового мозку</p>
<p>Блідість шкіри, знижена активність, знижений м'язовий тонус, низькі прибавки маси тіла, тахікардія, тахіпное (компенсаторні)</p>	<p>Вміст Hb менший за 100 г/л Показник Ht від 0,20 до 0,30 RBC до $2,5 \times 10^{12}$ Зменшення кількості RTC (<10%) Нормохромні нормоцити. Анізо-, пойкилоцитоз Низький вміст еритропоєтину в сироватці крові</p>
<p>Блідість шкіри і слизових оболонок, млявість, пригнічення, слабке ссання, зниження апетиту, низькі прибавки в масі тіла, апное, ахікардія, систолічний шум</p>	<p>Зниження рівня Hb (100-70 г/л і менше) Гіпохромія (MCH <30 пг); Мікроцитоз (MCV <80 фл); Ретикулоцитоз (+/-); Порушення морфології еритроцитів (анізоцитоз, поліхромазія). Зниження рівня феритину сироватки крові</p>

Для диференційної діагностики анемії у новонароджених дітей також можуть бути використаними наступні методи дослідження:

- група крові та Rh-фактор;
- пряма реакція Кумбса;
- рівень білірубину та його фракції;
- дослідження активності ферментів еритроцитів;
- тест Клейнхауера-Бетке;
- тест Апта;
- дослідження на внутрішньоутробні інфекції;
- коагулограма;
- УЗД мозку та внутрішніх органів (печінка, селезінка, наднирники, нирки тощо);
- Дослідження кісткового мозку.

NB! Слід враховувати, що діти, які перенесли гостру або хронічну постгеморагічну анемію, мають високий ризик розвитку дефіцитних анемії, в першу чергу, залізодефіцитної анемії

Анемії, пов'язані з гострою або хронічною крововтратою (постгеморагічні, див. табл.)

Постгеморагічні анемії найбільш поширені у ранньому неонатальному періоді. Вони можуть розвиватися антенатально, під час пологів і постнатально. За темпами розвитку розрізняють гостру і хронічну постгеморагічну анемію.

Клінічними проявами гострої постгеморагічної анемії можуть бути гіповолемічний шок або анемія без клініки шоку (Hb в межах 110–140 г/л). При клінічному огляді слід відмічати ознаки крововиливів та наявних кровотеч (кефалогематоми, великі підшкірні гематоми, кровотечі з пупка, тощо).

При гострих крововтратах в лабораторних показниках відмічаються наступні зміни. Зазвичай є зниження Hb, Ht, кількості еритроцитів, але слід відзначити, що в перші години після крововтрати ці показники можуть не відображати анемію (бути хибнонормальними) і лише через 6–12 годин у аналізах крові виявляється справжня ступінь анемізації.

Рівень ретикулоцитів підвищується лише через 1–2 тижні. Еритроцитарні індекси залишаються незмінними.

Для діагностики гострої постгеморагічної анемії дуже важливою є оцінка акушерського анамнезу. Найчастішими причинами крововтрати є фето-материнська трансфузія (відшарування або аномальне передлежання плаценти, кесарів розтин, розрив пуповини, гематома пуповини або плаценти, тощо).

Слід враховувати, що фето-материнська трансфузія може бути прихованою (хоріоангіома, хоріокарцинома, травматичний амніоцентез, зовнішній поворот плода, пологи в сидничному передлежанні). У цих випадках виявлення в крові матері фетального гемоглобіну за допомогою тесту *Kleihauer–Betke* дозволяє підтвердити діагноз. Фето-фетальна трансфузія з розвитком

анемії у одного з двійнят відбувається у 30% при монохоріальній вагітності. Гостра крововтрата розвивається, коли об'єм трансфузії складає 50–100 мл крові. Діагностичне значення набуває поліцитемія у другого близнюка.

Причинами неонатальних кровотеч можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, масивні кефалогематоми, розрив печінки чи селезінки, кровотеча у наднирникові залози чи нирки, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча з пупка.

З метою діагностики усім дітям з підозрою на гостру постгеморагічну анемію необхідно провести НСГ, УЗД внутрішніх органів.

При шлунково-кишкової кровотечі слід виконати тест Апта (виключити заковтування материнської крові), при кровотечі з пупка – коагулограму (для виключення вродженої коагулопатії).

Хронічна постгеморагічна анемія викликає блідість, але загальний стан свідчить про адаптованість дитини до анемії, можуть бути лише легкі симптоми дихального дистресу, дратливість або пригнічення.

У лабораторних показниках виявляються наступні зміни: підвище-

на кількість ретикулоцитів, наявність мікроцитів (знижений MCV).

Причинами хронічної постгеморагічної анемії зазвичай є приховані втрати крові (фето-материнська, фето-фетальні), але найбільш значущою є «ятрогенна» втрата крові внаслідок лабораторних досліджень («лабораторна анемія»). Це насамперед стосується недоношених немовлят. Така анемія частіш розвивається з 2-го до 8-го тижня життя.

Слід враховувати, що діти, які перенесли гостру або хронічну постгеморагічну анемію, мають високий ризик розвитку дефіцитних анемії, в першу чергу, залізодефіцитної анемії.

Анемії, обумовлені підвищенням руйнування еритроцитів (гемолітичні) (див. табл.)

Гемолітичні анемії у новонароджених обумовлені різними причинами гемолізу: імунний (Rh-несумісність, несумісність за АВО та рідкісними групами крові, захворювання матері), спадковий (мембрано-ферментогемоглобінопатії), набутий (інфекції вірусні та бактеріальні, ДВЗ-синдром, мікроангіопатична гемолітична анемія).

Особливостями клінічних проявів гемолітичних анемії є жовтяниця, спленомегалія, гепатомегалія. Слід зазначити, що гемолітична хвороба новонароджених може проявлятися анемією без жовтяниці, тоді як постгеморагічні анемії можуть супроводжуватися жовтяницею, зумовленою розсмоктуванням гематом.

В аналізах крові при гемолітичних анеміях відзначаються характерні зміни – ретикулоцитоз, нормобластоз, мікроцитоз (зменшення MCV <80 фл), зростає ступінь анізоцитозу (RDW >15%). У лабораторній діагностиці гемолітичних анемії важливе значення має морфологічне дослідження еритроцитів. Змінені форми еритроцитів можуть бути маркерами окремих захворювань (мікросфероцитоз – вроджена мікроцитарна гемолітична анемія, дефіцит Г-6-ФДГ, мікроангіопатична гемолітична анемія, імунна гемолітична анемія; сфероцитоз – ізоімунний гемоліз внаслідок несумісності за АВО-системою; пікноцитоз – дефіцит Г-6-ФДГ; шизоцитоз – ДВЗ-синдром, коагулопатія споживання).

Аналіз анамнестичних даних включає сімейний анамнез (анемії, гематологічні захворювання, жовтяниці у родичів та попередніх дітей, гепатоспленомегалії, вроджені захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, тощо); оцінку групи крові та Rh-фактора у матері та батька; ймовірність внутрішньоутробної інфекції.

При підозрі на гемолітичну анемію необхідно провести розширене обстеження: група крові та Rh-фактор дитини, пряма реакція Кумбса, рівень білірубину, мазок крові, дослідження на наявність інфекцій (С-реактивний протеїн, ІФА, ПЛР), коагулограму. Доцільно обстежити батьків (загальний аналіз крові, мазок крові, еритроцитарні індекси, осмотична стійкість еритроцитів). Дослідження активності ферментів еритроцитів може бути доцільним при підозрі на дефіцит G-6-ФДГ.

Дітей з підозрою або встановленою спадковою гемолітичною анемією слід направити на консультацію до лікаря-гематолога.

Анемії внаслідок недостатності еритропоезу (гіпо- та апластичні, дефіцитні (в тому числі залізо-дефіцитні), анемії недоношених, (див. табл.)

Вроджені гіпопластичні анемії (Фанконі, Даймона-Блекфана, Естрена-Дамешака) у новонароджених виникають рідко (1:3000). Запідозрити ці анемії можливо у новонароджених дітей з вродженими вадами розвитку – аномаліями скелету, вадами серця, сечостатевої системи, очей, мікроцефалією.

У лабораторних дослідженнях визначається анемія гіпорегенераторна (зменшення кількості RTC <0,5–1,0‰), мікроцитарна (MCV <80 фл). При анемії Фанконі (панцитопенія) відмічається лейкопенія, тромбоцитопенія.

Верифікувати гіпо-апластичні анемії можливо за допомогою дослідження кісткового мозку. При підозрі на гіпопластичну анемію необхідна консультація та спостереження гематолога.

У групі анемій, обумовлених недостатнім еритропоезом; особливе місце займають анемії недоношених дітей: рання (РАН) та пізня

(ПАН). Зниження рівня гемоглобіну може відбуватися з фізіологічних та нефізіологічних причин. Основні механізми розвитку анемії недоношених включають недостатню продукцію еритроцитів, скорочення тривалості їх життя, втрати крові.

Механізми розвитку РАН обумовлені особливостями перебудови еритропоезу у перинатальний період, незрілістю організму недоношеної дитини, але принципово важливим в патогенезі даного стану є факт неадекватної секреції еритропоетину у відповідь на анемію.

NB! У недоношених дітей важко визначити межу зниження рівня Hb, на якій починається перехід від фізіологічного стану до хронічної гемічної гіпоксії. Вони можуть почуватись достатньо добре при рівнях гемоглобіну 65–70 г/л

У недоношених дітей у неонатальному періоді рівень еритропоетину значно нижчий, ніж у доношених та істотно не змінюється протягом перших двох місяців життя. Однією з провідних причин низької продукції еритропоетину у відповідь на анемію у недоношених дітей є синтез його в печінці, яка є менш чутливою до гіпоксії, ніж нирки. Флеботомічні втрати крові, в зв'язку з більшою необхідністю лабораторного контролю стану недоношених дітей також сприяють розвитку РАН.

Клінічними особливостями РАН слід вважати розвиток симптомів анемії у «здорового» недоношеного немовляти після 2–8 тижня життя: блідість шкіри, зниження активності та м'язового тону, низькі прибавки маси тіла, компенсаторні тахікардія та тахіпноє.

У недоношених дітей важко визначити межу зниження рівня Hb, на якій починається перехід від фізіологічного стану до хронічної гемічної гіпоксії. Вони можуть почуватись достатньо добре при рівнях гемоглобіну 65–70 г/л.

При лабораторному дослідженні вміст гемоглобіну нижче 100 г/л, зниження кількості еритроцитів до $2,5 \times 10^{12}$ в 1 л свідчать про анемію. Для РАН характерне зменшення кількості ретикулоцитів (<10‰),

в еритроцитарних індексах зніюється показник анізоцитозу еритроцитів, що характеризує морфологічні зміни еритроцитів (анізопоיקілоцитоз різної вираженості).

В цілому, лабораторні показники характеризують РАН як нормоцитарну, нормохромну, гіпорегенераторну. Біохімічним маркером РАН вважається низький вміст еритропоетину у сироватці крові.

Пізня анемія недоношених, яка розвивається після 3-го місяця життя, – виключно дефіцитна анемія – дефіцит білка, антианемічних віта-

мінів ретинолу, токоферолу, фолієвої кислоти.

Суттєвим є дефіцит заліза, встановлено паралелізм між тяжкістю ПАН і ступенем дефіциту заліза.

Виділяють три ступені тяжкості:

- легка: зниження показників гемоглобіну до 90–80 г/л, еритроцитів – до $3,5\text{--}3,0 \times 10^{12}/л$;
- середньої тяжкості: гемоглобін – до 70 г/л, еритроцити – до $2,8 \times 10^{12}/л$;
- тяжка: гемоглобін – до 66 г/л, еритроцити – до $2,5 \times 10^{12}/л$.

Гематологічні прояви ПАН характеризуються гіпохромією (МСН <30 пг) та порушенням морфології еритроцитів (анізоцитоз, поліхромазія), мікроцитозом (МСУ <80 фл), зниженням ретикулоцитів.

При ПАН доцільно визначити вміст феритину у сироватці крові (оцінку депо заліза слід проводити недоношеним немовлятам з метою як діагностики, так і для вирішення питання щодо призначення додаткового заліза).

Перелік літератури знаходиться у редакції.

