

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365

Врожденная анемия: алгоритм диагностики

А.А. Заплатников¹, М.Н. Подзолкова¹, М.А. Пониманская², Ю.В. Денисова¹,
А.В. Дмитриев³, А.А. Деметьев¹, Ж.Л. Чабайдзе¹, Д.Н. Смирнов¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

³ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Врожденная анемия — одна из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. Цель настоящей публикации: представить современные принципы ранней диагностики врожденной анемии для последующего их внедрения в практику родовспомогательных медицинских учреждений, что позволит улучшить прогноз заболевания и снизить перинатальные потери в целом. К врожденным относятся те анемии, развитие которых произошло в ante- и/или интранатальном периоде. Основными причинами врожденной анемии являются фетальная кровопотеря, тяжелые формы внутриутробных инфекций и гемолитической болезни плода. При этом самая частая причина врожденной анемии — кровопотеря у плода. Среди пренатальных кровопотерь плода выделяют трансплацентарные (фетоматеринские), интраплацентарные, ретроплацентарные, фетально-фетальные (при многоплодной монохориальной беременности) и ятрогенные (редкие случаи осложнений при проведении инвазивных методов обследования и лечения). Причинами кровопотери у плода во время родов могут быть различные повреждения и патологические изменения пуповины (разрыв, гематома и др.) и/или плаценты (предлежание, отслойка, хориоангиома и др.), а также развитие кровоизлияний и кровотечений (внутричерепных, во внутренние органы и др.) у самого плода в условиях патологических родов и/или выраженной гипоксии. В статье представлены современные критерии верификации врожденной анемии, а также алгоритм ее диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, иммунная водянка плода, внутриутробные инфекции, врожденная анемия, клинический анализ крови, кровопотеря у плода, неиммунная водянка плода, новорожденный ребенок, постгеморрагическая анемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.Л., Подзолкова М.Н., Пониманская М.А. и др. Врожденная анемия: алгоритм диагностики. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(4):358–365. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365.

Congenital anemia: a diagnostic algorithm

A.L. Zaplatnikov¹, M.N. Podzolkova¹, M.A. Ponimanskaya², Yu.V. Denisova¹,
A.V. Dmitriev³, A.A. Dement'ev¹, Zh.L. Chabaidze¹, D.N. Smirnov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

Congenital anemia is one of the major interdisciplinary problems of modern medicine. The aim of this publication is to outline the current concepts of early diagnosis of congenital anemia for their introduction in obstetric care practices. As a result, it will be possible to improve the disease prognosis and, in general, to reduce perinatal losses. Congenital anemias include those developed in the ante- and/or intranatal period. The main causes of congenital anemia comprise fetal blood loss, severe forms of intrauterine infections and hemolytic disease of the fetus. It is specified that the most common cause of congenital anemia is fetal blood loss. Prenatal fetal blood loss can be categorized as transplacental (fetal-maternal), intraplacental, retroplacental, fetal-fetal (in case of multifetal monochorionic pregnancy) and iatrogenic (rare complications of the invasive methods of patient examination and treatment). Fetal blood loss during delivery may be caused by various damages and/or disorders of the umbilical cord (rupture, hematoma) and/or the placenta (placental presentation or abruption, chorioangioma, etc.), as well as hemorrhages and bleedings (intracranial, into internal organs, etc.) of the fetus in case of abnormal labor and/or severe hypoxia. The article highlights the current verification criteria of congenital anemia and an algorithm of its diagnosis.

KEYWORDS: anemia, immune hydrops fetalis, intrauterine infections, congenital anemia, complete blood count, fetal blood loss, non-immune hydrops fetalis, newborn infant, posthemorrhagic anemia.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.L., Podzolkova M.N., Ponimanskaya M.A. et al. Congenital anemia: a diagnostic algorithm. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):358–365 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех гематологических нарушений неонатального периода анемия занимает одну из ведущих позиций [1]. При этом традиционно, в зависимости от времени возникновения заболевания, выделяют анемии врожденные, развившиеся в пре- и интранатальном периодах,

и постнатальные [1–4]. Следует подчеркнуть, что вопросы диагностики врожденной анемии (*anaemia congenital*) и выбора адекватной тактики ведения беременности, родов, а в дальнейшем и новорожденного ребенка актуальны как для врачей акушеров-гинекологов, так и для неонатологов.

Таблица. Показатели клинического анализа крови при рождении и в 1–3-й дни жизни ребенка ($M \pm 2SD$) [4, 8, 9]
Table. Complete blood count indicators in newborn infants at the time of birth and at 1–3 days of age ($M \pm 2SD$) [4, 8, 9]

Показатель клинического анализа крови Complete blood count indicator	При рождении (пуповинная кровь) At the time of birth (umbilical blood)	В возрасте 1–3 дней (венозная кровь) at 1–3 days of age (venous blood)
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	165±30	185±40
Гематокрит, % / Hematocrit, %	51±9	56±11
Эритроциты, $10^{12}/л$ / Erythrocytes, $10^{12}/l$	4,7±0,8	5,3±1,3
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean corpuscular hemoglobin, pg	34±3	34±3
Средний объем эритроцитов, фл / Mean corpuscular volume, fl	108±10	108±13

Цель настоящей публикации: представить современные принципы ранней диагностики врожденной анемии для последующего их внедрения в практику родовспомогательных медицинских учреждений, что позволит улучшить прогноз заболевания и снизить перинатальные потери в целом.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ

Предлагаем в первую очередь сфокусировать внимание на вопросах своевременной диагностики врожденной анемии. При этом необходимо отметить, что в основе диагностики анемии лежат лабораторные критерии, а именно — определенные значения показателей клинического анализа крови. Таким образом, анемия — это гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина/гематокрита в единице объема крови [5–7]. У новорожденных детей, в соответствии с согласованными положениями ведущих отечественных и зарубежных неонатологов, анемию диагностируют в тех случаях, когда имеет место снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений этих показателей для данного постнатального возраста [2, 4, 8, 9]. Средние значения гемоглобина, гематокрита и некоторых эритроцитарных показателей при рождении (в пуповинной крови) и в первые 1–3 дня жизни ребенка (в венозной крови), а также их стандартные отклонения представлены в таблице.

Таким образом, критериями анемии при рождении ребенка являются [4, 8, 9]:

- ♦ уменьшение концентрации гемоглобина в пуповинной крови ниже 135 г/л;
- ♦ снижение гематокрита до 42% и ниже.

В свою очередь, для детей первых 1–3 дней критериями анемии являются [4, 8, 9]:

- ♦ гемоглобин в венозной крови ниже 145 г/л;
- ♦ снижение гематокрита менее 45%.

Учитывая, что для клинического анализа у новорожденных детей очень часто используется капиллярная кровь, необходимо помнить, что концентрация гемоглобина и гематокрита в этих случаях может быть примерно на 10% выше, чем в венозной. Поэтому при использовании для гемограммы капиллярной крови критерием анемии у детей раннего неонатального периода считается уровень гемоглобина ниже 170 г/л. При этом необходимо особо подчеркнуть, что при тяжелом состоянии ребенка клинический анализ крови целесообразно проводить, используя венозную кровь [2–4]. Это связано с тем, что из-за нарушений микроциркуляции и отека, возникающих при тяжелом состоянии,

концентрации гемоглобина и гематокрита в капиллярной крови могут не отражать их реального уровня, что может привести к ошибочным выводам [2, 3]. Если провести забор венозной крови все же не представляется возможным, то для взятия капиллярной крови на анализ целесообразно вначале «разогреть» ту часть тела, которая будет пунктирована [3]. Для этого можно использовать осторожное растирание пальцами места забора крови (например, пятки) в течение 45–60 с. Кроме этого, Н.П. Шабалов [2] подчеркивает, что при определении уровней капиллярного гемоглобина и гематокрита для уменьшения риска гипопили гипердиагностики анемии целесообразно проводить исследование гемограммы в динамике.

ПРИЧИНЫ ВРОЖДЕННОЙ АНЕМИИ

Установлено, что основными причинами развития врожденной анемии являются фетальная кровопотеря, тяжелые внутриутробные инфекции (ВУИ) и отечная форма гемолитической болезни новорожденных (ГБН) (рис. 1) [1–4, 10]. При этом самой частой причиной врожденной анемии выступает фетальная кровопотеря. Учитывая это, считаем, что на вопросах, связанных с врожденной анемией, обусловленной кровопотерей у плода, целесообразно более подробно остановиться отдельно, в следующем разделе настоящей публикации.

Внутриутробные инфекции как этиологический фактор врожденной анемии встречаются значительно реже и, как правило, рассматриваются в тех случаях, когда имеет место генерализованная форма инфекции и развивается неиммунная водянка плода [11–16]. Среди всех причин неиммунной водянки плода на долю ВУИ приходится до 10–15%. При этом наиболее часто развитие тяжелой врожденной анемии с развитием неиммунной водянки плода связывают с парвовирусной инфекцией В19. Однако в последние годы доказано, что тяжелая врожденная анемия, приводящая к общему отеку плода, может развиваться не только при внутриутробной парвовирусной инфекции В19, но и при ВУИ другой этиологии — цитомегаловирусной, герпетической (1, 2, 3, 4, 6, 7-го типов), токсоплазменной, энтеровирусной и др. [13–16].

Отечная форма ГБН в результате резус-конфликта между матерью и плодом (иммунная водянка плода) в России в настоящее время встречается крайне редко. Это объясняется внедрением в отечественную акушерскую практику высокоэффективных мер, направленных на профилактику изосенсибилизации женщин антигенами системы резус, раннюю ее диагностику и четкий алгоритм ведения бере-

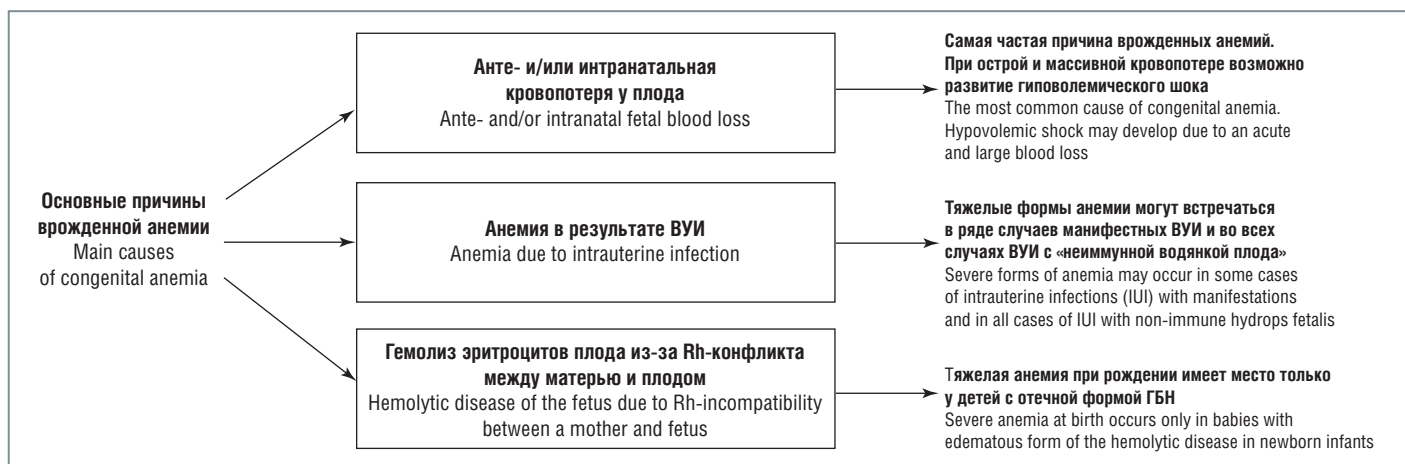


Рис. 1. Основные причины врожденной анемии [1–4]

Fig. 1. Main causes of congenital anemia [1–4]

менности при этом, позволяющий своевременно провести внутриутробную коррекцию анемии плода в случае ее развития [17]. Еще более редкими причинами развития неиммунной водянки в России являются наследственные гемоглобинопатии (гемоглобинопатия Барта — вариант большой альфа-талассемии). Однако следует помнить, что данная патология может встретиться у плодов, если у родителей предки происходили из регионов, эндемичных по малярии (территории современных Дагестана, Азербайджана и др.).

Таким образом, самой частой причиной врожденной анемии в нашей стране является кровопотеря у плода, и, следовательно, самая частая форма врожденной анемии — постгеморрагическая анемия. В связи с этим, а также учитывая, что фетальная кровопотеря может состояться как до, так и во время родов, причины, лежащие в основе развития врожденной постгеморрагической анемии в пре- и интранатальном периодах, целесообразно обсудить отдельно.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ПЛОДА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Среди основных причин, приводящих к пренатальным (антенатальным) кровопотерям плода и развитию у него анемии, выделяют:

- ♦ трансплацентарные (фетоматеринские);
- ♦ интраплацентарные;
- ♦ ретроплацентарные;
- ♦ фето-фетальные (при многоплодной монохориальной беременности);
- ♦ ятрогенные (редкие случаи осложнений при проведении инвазивных методов обследования и лечения, таких как амниоцентез, кордоцентез).

Особый интерес при этом вызывают те случаи пренатальной постгеморрагической врожденной анемии, которые обусловлены фетоматеринской трансфузией [1–4, 10, 18]. Парадокс заключается в том, что фетоматеринская трансфузия имеет место у всех беременных, в то время как развитие тяжелой врожденной анемии при этом встречается редко — в 1 случае на 1000 родов [10]. Оказалось, что развитие постгеморрагической врожденной анемии напрямую связано с объемом фетоматеринской трансфузии. Так, если в физиологических условиях объем крови,

передаваемый плодом матери в антенатальном периоде, минимален и не превышает 0,1–0,2 мл, то существенное увеличение трансплацентарной фетоматеринской кровопотери сопровождается значительным повышением риска развития анемии. Н.П. Шабалов [2] обращает внимание на то, что трансплацентарная фетоматеринская трансфузия возрастает во время родов. При этом в случаях физиологических родов она также невелика и не превышает 3–4 мл крови. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в обычных условиях значимая фетоматеринская трансфузия происходит редко. Так, фетоматеринская трансфузия объемом более 30 мл крови плода отмечается в 1 случае на 400 беременностей, а более 100 мл — в 1 случае на 2000 беременностей [3, 10]. Установлено, что развитие тяжелой врожденной постгеморрагической анемии ассоциировано с острой плодовой кровопотерей в объеме 80 мл, а потеря 100 мл может стать причиной внутриутробной гибели плода [18, 19]. При этом предполагается, что указанная массивная фетоматеринская трансфузия является причиной 3–5% пренатальных смертей неустановленной этиологии [20]. Следует отметить, что до настоящего времени точные патогенетические механизмы массивной фетоматеринской трансфузии остаются не до конца выясненными, хотя и предполагается, что в их основе лежит повреждение трофобласта под действием различных воспалительных и/или механических факторов.

Диагностика клинически значимой фетоматеринской трансфузии основана на определении в крови матери количественного соотношения эритроцитов плода к собственным эритроцитам матери [1–4, 21–23]. Для этого могут использоваться тест Клейхауэра — Бетке (Kleihauer Betke Test), а также методика проточной цитометрии. Тест Клейхауэра — Бетке основан на способности цитратно-фосфатного буфера «вымывать» взрослый гемоглобин (HbA) из эритроцитов и не влиять на содержание в них фетального гемоглобина (HbF). В связи с этим эритроциты матери, «потерявшие» HbA после соответствующей химической обработки во время проведения теста, визуализируются в виде бледных «клеточных теней», в то время как эритроциты плода, содержащие HbF, остаются по-прежнему ярко-красными. Установлено, что если после проведения теста количество фетальных эритроцитов составляет 0,1%, то уровень фетоматеринской трансфузии не превышает 5–10 мл. В тех же случаях, когда эритроци-

ты плода достигают 1% от общего количества эритроцитов, делают вывод о том, что фетоматеринская кровопотеря достигла 50 мл [1–4]. Следует отметить, что тест Клейхауэра — Бетке недостаточно чувствителен и обладает низким уровнем воспроизводимости, что определяет необходимость сделать выбор в пользу обнаружения фетальных эритроцитов с помощью методики проточной цитометрии, характеризующейся значимо более высокой чувствительностью и специфичностью [4, 21–23].

Для верификации анемии, развившейся в пренатальном периоде, кроме вышеуказанных лабораторных методов исследования в настоящее время с успехом используются и методы ультразвуковой диагностики, позволяющие выявить у плода наличие анемии независимо от ее этиологии [17, 24–27]. Особое место среди них занимает неинвазивное определение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА) плода с помощью ультразвуковой доплерометрии. Установлено, что величина МСС СМА, начиная с конца II и на протяжении первой половины III триместра беременности, имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе. Увеличение МСС СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для выраженной анемии. Важно, что использование ультразвукового доплерометрического исследования МСС СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств в целях получения крови плода для определения тяжести анемии [17]. И еще раз отметим, что если лабораторные методы исследования (тест Клейхауэра — Бетке и проточная цитометрия) позволяют верифицировать только один из вариантов постгеморрагической врожденной анемии, а именно — анемию в результате фетоматеринской трансфузии, то ультразвуковая доплерометрия МСС СМА плода дает возможность диагностировать врожденную анемию независимо от причин ее развития.

Врожденные постгеморрагические анемии, развивающиеся в интранатальном периоде

Все неблагоприятные факторы, которые могут стать причиной развития интранатальной кровопотери у плода, сгруппированы в 3 отдельные рубрики и отражены на рисунке 2.

Как свидетельствуют представленные данные, причинами кровопотери плода во время родов могут быть различные повреждения и патологические изменения пуповины (разрыв, гематома и др.) и/или плаценты (предлежание, отслойка, хориоангиома и др.), а также кровоизлияния и кровотечения (внутричерепные, во внутренние органы и др.) у самого плода в условиях патологических родов и/или выраженной гипоксии [1–4, 10]. Следует отметить, что в этих условиях недоношенность является дополнительным и весьма существенным фактором риска тяжелых геморрагических нарушений.

В случае развития интранатальной постгеморрагической анемии ребенок рождается с клиническими признаками острой кровопотери, что проявляется вялостью, сонливостью, бледностью кожного покрова и видимых слизистых, тахипноэ, тахикардией, приглушенностью сердечных тонов и др. Если же интранатальная кровопотеря была массивной, то может развиваться гиповолемический шок. При этом дополнительно к перечисленным выше клиническим симптомам у новорожденного ребенка будут отмечены: угнетение сознания и более выраженная тахикардия и приглушенность сердечных тонов. Кроме этого, усиливается тахипноэ, которое сопровождается участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (раздувание крыльев носа, втяжение податливых мест грудной клетки, напряжение мышц передней брюшной стенки). Одновременно выявляются положительный симптом «белого пятна», акроцианоз, снижение диуреза, а результаты инструментального обследования свидетельствуют о снижении артериального давления и сердечного выброса. Указанная симптоматика определяет необходимость срочного оказания противошоковой терапии [4].

ФОРМИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ И АЛГОРИТМ ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИИ ВРОЖДЕННОЙ АНЕМИИ

Для ранней диагностики врожденной анемии необходимо своевременно уточнить факторы риска развития данного патологического состояния. При этом целесообразно особое внимание обращать на наследственность беременной женщины, ее акушерский, соматический и инфекционный анамнез, а также текущий клинический статус. Выявление у матери факторов риска развития врожденной анемии у ее будущего ребенка позволяет прицельно наблюдать за состоянием беременной и плода и сво-

<p>Кровопотеря у плода из-за патологии или повреждения пуповины: Fetal blood loss due to disorders or damages of the umbilical cord:</p> <ul style="list-style-type: none"> • разрыв нормальной пуповины (стремительные роды, атипичное расположение) / rupture of the normal umbilical cord (accelerated labor, atypical location) • разрыв аномальной пуповины (короткая, варикоэ, аневризма) / rupture of the umbilical cord with abnormalities (short, varicosities, aneurysm) • гематома пуповины / umbilical cord hematoma • разрыв аномальных сосудов / rupture of the abnormal vessels • предлежание сосудов / vasa previa 	<p>Кровопотеря у плода из-за патологии или повреждения плаценты: Fetal blood loss due to placental disorder or damage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • предлежание плаценты / placental presentation • отслойка плаценты с фетоплацентарной трансфузией / placenta abruption with placental transfusion • хориоангиома плаценты / placental chorioangioma • многодольчатая плацента с аномальными сосудами / placenta multiloba with abnormal vessels • повреждение плаценты при кесаревом сечении / placenta injury caused by Cesarean section 	<p>Кровопотеря у плода из-за травматичных родов или тяжелой гипоксии (особенно у недоношенных) Fetal blood loss due to traumatic childbirth or severe hypoxia (especially in preterm infants)</p> <p>Кровотечения: субдуральные, внутричерепные, желудочковые, субарахноидальные, легочное, ЖКТ, внутрибрюшные (разрыв печени, селезенки, субкапсульные гематомы паренхиматозных органов) и др. Bleeding: subdural, intracranial, intraventricular, subarachnoid, pulmonary, GI, intraperitoneal (rupture of the liver, spleen, subcapsular hematomas of parenchymatous organs), etc.</p>
--	--	---

Рис. 2. Причины интранатальных кровопотерь, ведущих к врожденным анемиям плода [1–4, 10]

Fig. 2. Causes of the intranatal blood loss leading to congenital anemia of the fetus [1–4, 10]

евременно проводить соответствующую коррекцию, что во многом и определяет благоприятный прогноз заболевания. В связи с этим предлагаем детально рассмотреть основные факторы риска развития врожденной анемии, к которым относятся:

- ♦ инвазивное внутриматочное обследование и лечение во время беременности (амниоцентез, кордоцентез и др.);
- ♦ гематома пуповины;
- ♦ гематома плаценты;
- ♦ предлежание плаценты;
- ♦ вращение плаценты;
- ♦ анемия и геморрагические нарушения у матери до и во время беременности;
- ♦ многоплодная монохориальная беременность;
- ♦ острая инфекция или обострение хронической инфекции у матери;
- ♦ стремительные роды;
- ♦ преждевременные роды;
- ♦ оперативное родоразрешение (особенно экстренное);
- ♦ отслойка плаценты.

Представленные данные свидетельствуют о том, что врожденная анемия может развиваться не только при акушерских проблемах (патология плаценты, стремительные роды, преждевременные роды и др.), но и при соматических (анемический и геморрагический синдромы) и инфекционных заболеваниях матери.

При выявлении у беременной женщины признаков изосенсибилизации эритроцитарными антигенами системы резус в план ведения включается не только динамический иммунологический контроль самой матери, но и мониторинг ультразвуковой доплерометрии МСС СМА плода [17]. Это позволяет своевременно выявить формирующуюся врожденную анемию на ранних этапах, еще до развития отечной формы ГБН и внести соответствующие коррективы в тактику ведения беременности и родов. В тех случаях, когда при этом выявляется тяжелая анемия, плоду внутриутробно вводится эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). Благодаря этому уменьшается риск прогрессирования анемии и, как следствие, устраняются патогенетические факторы развития гипоксии, сердечной недостаточности, гипоальбуминемии и отечного синдрома в целом.

Аналогичная тактика по раннему выявлению тяжелой врожденной анемии и ее коррекции с помощью внутриутробного введения плоду ЭМОЛТ должна применяться и в тех случаях, когда имеет место ВУИ. Такой подход позволяет купировать анемию, что предупреждает развитие неиммунной водянки и улучшает прогноз беременности в целом [28–30]. Однако для того чтобы добиться максимального терапевтического эффекта в лечении врожденной анемии, развившейся у плода на фоне текущей инфекции, необходимо своевременно диагностировать ВУИ. Для этого во всех случаях предполагаемого внутриутробного инфицирования целесообразно использовать согласованные подходы к верификации ВУИ [11] и в случае ее подтверждения в план комплексного обследования плода обязательно включить ультразвуковую доплерометрию МСС СМА, позволяющую своевременно выявить врожденную анемию.

В целом при рождении ребенка с факторами риска *anaemia congenital* и/или с клиническими проявлениями анемического синдрома необходимо в срочном порядке (*cito!*) исследовать гемограмму. Особо следует подчер-

кнуть важность определения при этом всех показателей клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, эритроцитарные индексы, ретикулоциты, тромбоциты и их индексы, лейкоциты с подсчетом не только «формулы», но и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов). При этом оценка на первом этапе уровней гемоглобина/гематокрита позволяет, во-первых, получить ответ на вопрос, имеется ли у новорожденного анемия, и во-вторых, определить тактику ведения ребенка. Дальнейший анализ гемограммы должен обязательно учитывать уровень ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и средний объем эритроцитов (MCV) (рис. 3). Кроме этого, очень важно уже на этапе первичного обследования определить группу крови и Rh-фактор новорожденного. В тех случаях, когда имеются указания на возможный Rh-конфликт между матерью и ребенком (у матери Rh-фактор «-» (отрицательный), а у ребенка — Rh-фактор «+» (положительный)) или известно, что мать изоиммунна к антигенам Rh-системы, необходимо одновременно проводить пробу Кумбса.

В тех случаях, когда анемия сопровождается нормальным или несколько увеличенным уровнем ретикулоцитов (Ret=N или Ret>N), гипохромией (MCH<N) и микроцитозом (MCV<N) эритроцитов, вероятно, что имеет место врожденная постгеморрагическая анемия, развившаяся в антенатальном периоде и имеющая хронический характер (см. рис. 3). При этом обнаружение фетальных эритроцитов в мазке крови матери, выполненном не позднее 2 ч после рождения ребенка, подтверждает фетоматеринский характер имевшей место кровопотери. Если же выявленная врожденная анемия характеризуется как гиперрегенераторная (Ret>N), нормохромная (MCH=N), нормоцитарная (MCV=N), то следует считать, что фетальная кровопотеря была острой и имела место в период родов. В таком случае можно делать вывод об острой постгеморрагической анемии. Аналогичные значения ретикулоцитов (Ret>N) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH=N) наблюдаются и при врожденной анемии, развившейся из-за иммунного гемолиза в результате Rh-конфликта между матерью и ее ребенком. Следует при этом обязательно отметить, что в случае анемии при ГБН эритроциты новорожденного имеют больший объем (MCV>N), чем при острой постгеморрагической анемии. Таким образом, анемию при ГБН можно охарактеризовать как гиперрегенераторную (Ret>N), нормохромную (MCH=N), макроцитарную (MCV>N). При этом подтверждающим лабораторным критерием ГБН, развившейся в результате Rh-конфликта, является прямая положительная проба Кумбса (см. рис. 3).

Важно помнить о том, что нередко анемия имеет несколько причин, среди которых и внутренние кровопотери плода. Поэтому в план ургентного обследования новорожденных детей с врожденной анемией обязательно нужно включать методы ультразвукового исследования головного мозга и внутренних органов для исключения кровоизлияний и кровоизлияний (внутричерепные, внутрижелудочковые, субарахноидальные, разрыв печенки, селезенки, субкапсульные гематомы паренхиматозных органов и др.).

Особое внимание следует обратить на тех новорожденных детей, у которых имеются факторы риска врожденной анемии и/или клинические признаки анемического

16. Syridou G., Spanakis N., Konstantinidou A. et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008;80(10):1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293.
17. Резус-сенсбилизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. РОАГ. 2020.
18. De Almeida V., Bowman J.M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):323–328. PMID: 8127519.
19. Rubod C., Mubiayi N., Goueff F.L. et al. Macrotransfusion fetomaternelle spontanée révélée par une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux. (Electronic resource.) URL: <https://www.em-consulte.com/article/114813/macrotransfusion-foeto-maternelle-spontanee-revele> (access date: 17.09.2022).
20. Markham L.A., Charsha D.S., Perelmuter B. Case report of massive fetomaternal hemorrhage and a guideline for acute neonatal management. *Adv Neonatal Care.* 2006;6(4):197–205; quiz 206–7. DOI: 10.1016/j.adnc.2006.04.007.
21. Pelikan D.M., Mesker W.E., Scherjon S.A. et al. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1–9. DOI: 10.1002/cyto.b.10017.
22. Krywko D.M., Yarrarapu S.N., Shunkwiler S.M. Kleihauer Betke Test. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
23. Chen J.C., Davis B.H., Wood B., Warzynski M.J. Multicenter clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection. *Cytometry.* 2002;50(6):285–290. DOI: 10.1002/cyto.10154.
24. Garabedian C., Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:27–30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.016.
25. Babović I., Plešinc S., Radojičić Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):792–796. PMID: 26753488.
26. López-Carpintero N., Rodríguez-González R., González-González A., Díez-Sánchez J. Papel del Doppler en la arteria cerebral media en la atención de pacientes con isoimmunización Rhesus. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):410–417 (in Spanish). PMID: 20939249.
27. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432–436. DOI: 10.1002/uog.1010.
28. De Jong E.P., Lindenburg I.T., van Klink J.M. et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):204.e1–204.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.035.
29. Парвовирусная инфекция B19V врожденная. Клинические рекомендации. М.: РАСПИМ; 2016.
30. Гринева А.А., Васильев В.В., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом B19 (клинический случай). *Журнал инфектологии.* 2020;12(4):109–113. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113.
9. Girelli G., Antonceccchi S., Casadei A.M. et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus.* 2015;13(3):484–497.
10. Rummyantsev A.G., Rummyantsev S.A. Posthemorrhagic anemia. In: *Neonatology: National Guide.* Volodin N.N., ed. M.: GEOTAR-Media; 2009:352–356 (in Russ.).
11. Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L. Intrauterine infections. In: *Neonatology. National leadership.* Volodin N.N., ed. M.: GEOTAR-Media; 2013:725–729 (in Russ.).
12. Kurtser M.A., Gnetetskaya V.A., Mal'mberg O.L. Obstetrics and gynecology. 2009;2:37–40 (in Russ.).
13. Bellini C., Donarini G., Paladini D. et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):1082–1088. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988.
14. Laterre M., Bernard P., Vikkula M., Sznajder Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat. Diagn.* 2018;38(5):337–343. DOI: 10.1002 / pd.5243.
15. Kadyrberdiyeva F.Z., Shmakov R.G., Bokeriya Ye.L. Non-immune dropsy of the fetus: modern principles of diagnosis and treatment. *Obstetrics and gynecology.* 2019;10:28–34 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34.
16. Syridou G., Spanakis N., Konstantinidou A. et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008;80(10):1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293.
17. Rh sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines. ROAG. 2020 (in Russ.).
18. De Almeida V., Bowman J.M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):323–328. PMID: 8127519.
19. Rubod C., Mubiayi N., Goueff F.L. et al. Macrotransfusion fetomaternelle spontanée révélée par une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux. (Electronic resource.) URL: <https://www.em-consulte.com/article/114813/macrotransfusion-foeto-maternelle-spontanee-revele> (access date: 17.09.2022).
20. Markham L.A., Charsha D.S., Perelmuter B. Case report of massive fetomaternal hemorrhage and a guideline for acute neonatal management. *Adv Neonatal Care.* 2006;6(4):197–205; quiz 206–7. DOI: 10.1016/j.adnc.2006.04.007.
21. Pelikan D.M., Mesker W.E., Scherjon S.A. et al. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1–9. DOI: 10.1002/cyto.b.10017.
22. Krywko D.M., Yarrarapu S.N., Shunkwiler S.M. Kleihauer Betke Test. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
23. Chen J.C., Davis B.H., Wood B., Warzynski M.J. Multicenter clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection. *Cytometry.* 2002;50(6):285–290. DOI: 10.1002/cyto.10154.
24. Garabedian C., Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:27–30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.016.
25. Babović I., Plešinc S., Radojičić Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):792–796. PMID: 26753488.
26. López-Carpintero N., Rodríguez-González R., González-González A., Díez-Sánchez J. Papel del Doppler en la arteria cerebral media en la atención de pacientes con isoimmunización Rhesus. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):410–417 (in Spanish). PMID: 20939249.
27. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432–436. DOI: 10.1002/uog.1010.
28. De Jong E.P., Lindenburg I.T., van Klink J.M. et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):204.e1–204.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.035.
29. Parvovirus B19V infection is congenital. Clinical guidelines. M.: RASPM; 2016 (in Russ.).
30. Grineva A.A., Vasilev V.V., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V. Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case). *Journal Infectology.* 2020;12(4):109–113 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113.

References

1. Walter A.W. Perinatal anemia. Kenilworth, NJ: Merck, Sharpe & Dohme; 2017.
2. Shabalov N.P. Anemia. In: *Neonatology.* Shabalov N.P., ed. Volume 2. SPb.: MEDpres-inform; 2004:171–186 (in Russ.).
3. Anemia of the newborn: diagnosis, prevention, treatment. Clinical guidelines. M.: RASPM; 2015 (in Russ.).
4. Congenital anemia due to blood loss in the fetus. Clinical guidelines. Rossiyskoye obshchestvo neonatologov. 2021 (in Russ.).
5. Vorob'yev A.A. Anemia. Definition. Concepts. In: *Guide to hematology in 3 volumes.* T. 3. Vorobiev A.A., ed. M.: N'yuDiamed; 2002:148 (in Russ.).
6. Anemia in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment. Rummyantsev A.G., Tokarev Yu.N., ed. 2nd ed, rev. and add. M.: MAKS Press; 2004 (in Russ.).
7. Zaplatnikov A.L., Kuznetsova O.A., Vorobyeva A.S. et al. Verification algorithm of the anemia nature based on a correct interpretation of the clinical blood test parameters. *RMJ.* 2017;12:908–912 (in Russ.).
8. Dallman P.R. Anemia of prematurity. *Annu Rev Med.* 1981;32:143–60. DOI: 10.1146/annurev.me.32.020181.001043.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Подзолкова Наталия Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9183-7030.

Пониманская Мария Александровна — к.м.н., главный специалист по акушерству и гинекологии Центрального административного округа г. Москвы, заведующая обособленным подразделением Родильный дом № 2 ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105264, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57; ORCID iD 0000-0001-9447-110X.

Денисова Юлия Вадимовна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1753-0537.

Дмитриев Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

Дементьев Александр Анатольевич — к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.

Чабаидзе Жужуна Лазаревна — к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

Смирнов Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7840-2881.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.09.2022.

Поступила после рецензирования 13.10.2022.

Принята в печать 08.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Nataliya M. Podzolkova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9183-7030.

Maria A. Ponimanskaya — C. Sc. (Med.), Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Central Administrative County of Moscow City, Head of the Autonomous Subdivision — Maternity Hospital No. 2, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 57 Verkhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, 105264, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9447-110X.

Yuliya V. Denisova — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1753-0537.

Andrey V. Dmitriev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the department of Childhood Diseases with the course of hospital therapy, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

Aleksandr A. Dement'ev — C. Sc. (Med.), associate professor of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.

Zhuzhuna L. Chabaidze — C. Sc. (Med.), associate professor of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

Dmitry N. Smirnov — C. Sc. (Med.), assistant of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7840-2881.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 20.09.2022.

Revised 13.10.2022.

Accepted 08.11.2022.