

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Зенина М.Н.¹, Козлов А.В.², Бессмельцев С.С.¹

*¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург*

*²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова,
Санкт-Петербург*

тел.: (812) 274-56-50, факс: (812) 717-25-50

эл. почта: bsshem@hotmail.com

Резюме: Нарушения обмена железа наблюдаются у многих пациентов, у которых нет клинической анемии по классическим критериям. Определенные группы людей, включая детей и женщин детородного возраста, находятся в зоне риска таких нарушений обмена железа, и у них может развиваться анемия и другие сопутствующие нарушения. Таких пациентов необходимо выявлять на ранних стадиях железодефицитного состояния. Классические гематологические (НЬ, Rbc, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW), биохимические маркеры (СЖ, ОЖСС, НТЖ) и новые расчетные эритроцитарные параметры (VHf, VHDWf) позволяют выявлять латентный дефицит железа при анализе эритроидных показателей и рационально использовать биохимические исследования для диагностики железодефицитных состояний.

Ключевые слова: нарушения обмена железа, латентный дефицит железа, гематологические и биохимические маркеры, расчетные эритроцитарные параметры.

LABORATORY MARKERS OF LATENT IRON DEFICIENCY

Zenina M.N.¹, Kozlov A.V.², Bessmeltsev S.S.¹,

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

²North-West state medical University named I.I. Mechnikov

Summary: Disturbances in iron metabolism occur in many patients. These patients have no classical symptoms of clinical anemia. Certain groups of people, including children and women of genital age, are in a zone of risk of such violations of an exchange of iron and at them anemia and other accompanying violations can develop. Such patients are necessary for revealing early stages of a deficiency of iron condition. Classical hematologic (Hb, Rbc, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW), biochemical markers and new calculation parameters of erythrocytes (VHf, VHDWf) allow to reveal latent deficiency of iron in the analysis parameters of erythrocytes and it is rational to use biochemical researches for diagnostics of latent functional iron deficiency.

Keywords: disturbances in iron metabolism, latent deficiency of iron, hematologic and biochemical markers, calculation parameters of erythrocytes.

Нарушения обмена железа предоставляют собой наиболее распространенную патологию человека. Железодефицитная анемия (ЖДА), по данным ВОЗ, выявляется у 1.788.600.000 жителей земли, между тем железодефицитное состояние (ЖДС) - у 3.580.000.000 [1]. В России около 12% женщин детородного возраста страдают ЖДА, при этом латентный дефицит железа (ЛДЖ) в некоторых регионах нашей страны (Север, Восточная Сибирь, Северный Кавказ) достигает 50-60% населения [2]. В средней полосе России скрытый дефицит железа наблюдается у 13,5 % женщин [3]. Для ЛДЖ характерна симптоматика сидеропенического синдрома на фоне нормальных значений концентрации гемоглобина.

Для выявления дефицита железа используют «классические гематологические» маркеры: концентрация гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (Rbc – red blood cells), гематокрит (Hct – hematocrit) и расчетные эритроцитарные индексы - MCV (mean corpuscular volume - средний объем эритроцита), MCH (mean corpuscular hemoglobin - среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration -

средняя концентрация гемоглобина в эритроците), RDW (red cell distribution width - ширина распределения эритроцитов по объему). Эти показатели определяют в большинстве клинико-диагностических лабораторий в учреждениях первичного звена, оснащенных гематологическими анализаторами, определяющими не менее 18 параметров.

Согласно рекомендациям Международного комитета по стандартизации в гематологии (ICSH, 1989), нижней границей нормы гемоглобина для женщин следует считать 120 г/л, а для мужчин - 130 г/л. Для диагностики латентного железодефицита (ЛДЖ) в 2001 г. экспертами ВОЗ предложены дополнительные «биохимические» маркеры: уровень сывороточного железа (СЖ), общая железосвязывающая способность (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ [4]).

Тем не менее, проблема поиска чувствительных лабораторных маркеров железодефицитных состояний остается актуальной. В 2007 г. были предложены расчетные индексы характеристики степени насыщения эритроцитов гемоглобином: VHf – объем-гемоглобиновый фактор (volume-hemoglobin factor), VHDWf – фактор распределения гемоглобина от объема (volume-hemoglobin/distribution factor) [5]. Однако значение этих индексов в диагностике железодефицитных состояний окончательно не определено.

Цель работы – оценить значимость расчетных эритроцитарных показателей – VHf и VHDWf при выявлении раннего латентного дефицита железа.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 21 женщина в возрасте от 17 до 38 лет, у которых, согласно критериям ВОЗ, наблюдался латентный дефицит железа. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин того же возраста без клинических и лабораторных признаков анемии и дефицита железа.

У всех обследуемых определяли классические «гематологические» и «биохимические» маркеры. Капиллярную кровь для анализа забирали системой Microvette компании Sarstedt (Германия), содержащей K₂-ЭДТА и использовали для определения эритроцитарных параметров на гематологическом анализаторе Sismex KX 21. Венозную кровь получали с помощью систем Vacuette, фирмы Greiner Bio-One (Австрия). Концентрацию СЖ определяли тест-системами компании BioSystems (Анализатор Access A-25). Концентрацию ферритина измеряли на системе ACCESS® 2 (Beckman Coulter). Величину объем-гемоглобинового фактора (VHf) и фактора распределения гемоглобина от объема (VHDWf) вычисляли по формулам:

$$VHf = (MCV \bullet Hb) / 100.$$

$$VHDF = (MCV \bullet Hb) / (RDW \bullet 10).$$

Статистическая обработка данных включала определение средних арифметических величин, среднего квадратичного отклонения, значения критерия Стьюдента с помощью стандартных средств компьютерной программы Microsoft Excel. Различия между параметрами считали значимыми при $p \leq 0,05$. ROC-анализ проводился с помощью программы MedCalc. Определяли показатели AUC, отрезные значения (cut-off), при котором обнаруживается максимальная чувствительность и специфичность теста. Другие значения теста: выше, или ниже этого значения рассматривались как «патологические». Определяли также отношение правдоподобий LR (Likelihood Ratio) – показателя, используемого для вычисления вероятности заболевания на основании положительного и отрицательного результата теста [6].

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лабораторные маркеры при железодефицитных состояниях

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=21)
Hb г/л	138,7 ± 7,2	125,6 ± 1,9
Rbc • 10 ¹² /л	4,7 ± 0,2	4,7 ± 0,03
Hct, л/л	0,42 ± 0,01	0,37 ± 0,04
MCV, фл	88,3 ± 3,7	79,2 ± 2,4*
MCH, пг	29,3 ± 1,1	27,3 ± 2,7
MCHC (г/дл)	32,1 ± 2,4	33,4 ± 3,1
RDW, %	12,9 ± 1,0	16,0 ± 1,09*
VHf	123,0 ± 5,3	100,1 ± 8,6*
VHDF	94,8 ± 5,7	62,1 ± 6,8*
Ферритин (мкг/л)	47,9 ± 4,2	16,3 ± 6,5*
Насыщение трансферрина железом (%)	25,7 ± 8,0	16,4 ± 1,5*
Концентрация железа (мкмоль/л)	19,4 ± 7,4	11,2 ± 1,6*
Общая железосвязывающая способность сыворотки ОЖСС (мкмоль/л)	52,4 ± 8,7	68,5 ± 4,9*

* $p \leq 0,05$

Как следует из представленных в таблице данных, между контрольной группой и пациентами с ЛДЖ достоверные различия были обнаружены по величине гематологических (MCV, RDW) и расчетных параметров (VHf, VHDWf). Аналогичная картина наблюдалась при сравнении «биохимических» маркеров. У пациентов с латентным дефицитом железа обнаружены снижение концентрации СЖ (во всех рассмотренных случаях) < 12 мкмоль/л, ОЖСС (во всех рассмотренных случаях) > 69 мкмоль/л, НТЖ (во всех рассмотренных случаях) $< 17\%$, что указывало на наличие ЛДЖ по критериям ВОЗ. Различий по концентрации гемоглобина, количеству эритроцитов и величине гематокрита найдено не было.

В то же время, не все исследуемые параметры обладали сравнимыми характеристиками чувствительности и специфичности. В таблице 2 представлены значения чувствительности и специфичности основных гематологических параметров и их способность распознавать наличие ЛДЖ и ЖДА.

Таблица 2

Характеристики основных гематологических параметров у женщин с ЛДЖ

Параметры	Отрезные значения (Cut Off)	Площадь под кривой (AUC)	Чувствительность (Sensitivity)	Специфичность (Specificity)	Отношение правдоподобия LR (+), 95% CI	Отношение правдоподобия LR (-), 95% CI
MCV	$\leq 83,3$	0,928	94	88	7,84	0,67
MCH	$\leq 27,3$	0,887	82	96	20,59	0,18
RDW	$> 14,9$	0,851	82	84	5,15	0,21
VHDWf	$\leq 90,0$	0,949	88	92	11,06	0,13
VHf	$\leq 110,6$	0,952	91	88	7,54	0,098

Как следует из представленных в таблице данных, при отрезных значениях 83,3 для MCV, 27,3 для MCH, 14,9 для RDW, 90,0 для VHDWf и 110,6 для VHf наибольшей чувствительностью обладали: MCV (94%) и VHf (91%), а специфичностью – MCH (96%) и VHDWf (92%). Специфичность других параметров колебалась от 84 до 88%.

Полагают, что величина отношения правдоподобия LR(+) позволяет ранжировать тесты по способности положительного результата предсказывать наличие заболевания. Если значения лежат в диапазоне 3 – 10, то способность расценивается как удовлетворительная, хорошая – в диапазоне 10 – 33 и неудовлетворительная - в диапазоне 1-3 [7].

Поскольку значение LR(+) для MCV = 7,84, для RDW = 5.15, для VHf = 7,54, способность положительных результатов этих тестов распознавать наличие заболевания

следует расценить как удовлетворительную. Значение LR(+) для MCH, равное 20,59 позволяет отнести этот тест к категории тестов с хорошей способностью распознавать наличие заболевания. Способность результатов теста VHDWf - LR (+) 11,06 при латентном железодефицитном состоянии распознавать наличие заболевания следует расценивать как хорошую.

Величина отношения правдоподобия LR(-) позволяет расположить исследуемые тесты по способности отрицательного результата предсказывать отсутствие заболевания. При значениях LR (-) теста в 1 – 0,3, его способность расценивается как удовлетворительная, в диапазоне 0,3 – 0,1 хорошая и неудовлетворительная - в диапазоне 0,1-0,03 [8].

Поскольку для MCH значение LR[-] составляет 0,18, для RDW 0,21, VHDWf 0,13, их способность распознавать отсутствие заболевания следует признать удовлетворительной. Для VHf величина LR[-], равная 0,098 позволяет отнести этот тест к «хорошим». Показатель MCV, для которого LR[-], равняется 0,67, обладает неудовлетворительной способностью распознавать отсутствие болезни.

Таким образом, оба параметра, и VHf (объем-гемоглобиновый фактор), и VHDWf (фактор объем-гемоглобин распределения) обладают преимуществами по сравнению с MCV, MCH и RDW, поскольку дают врачу основания для поиска ЛДЖ на более ранних стадиях дефицита железа.

Необходимость использования описанных выше расчетных показателей для выявления ЛЖД диктуется тем, что они могут быть использованы и для выявления «функционального» дефицита железа - состояния, при котором железо в организме высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе образования новых эритроцитов, несмотря на адекватные или даже увеличенные общие запасы железа в организме. Определение концентрации ферритина в крови, являющегося, по мнению экспертов ВОЗ, «золотым» стандартом диагностики дефицита железа, не во всех случаях бесспорно, поскольку данный белок является белком острой фазы воспаления [9], и его концентрация на фоне воспалительного процесса, инфекции, опухоли или беременности повышается, «маскируя», таким образом, имеющийся дефицит железа. В подобных случаях рекомендуют определение С-реактивного белка (СРБ). Его концентрация выше 22 мм/час не позволяет полагаться на результаты определения концентрации ферритина как надежного маркера дефицита железа. Результаты определения концентрации железа в крови, другого «биохимического» маркера, также не всегда могут служить строгим критерием, так как на результаты его определения оказывает влияние множество факторов (колебаний

концентрации железа в сыворотке в зависимости времени суток, менструального цикла, беременности, приема контрацептивов, характера питания, прием железосодержащих препаратов и т.д.) [10].

Определение эритроцитарных показателей с использованием автоматических анализаторов крови является общепринятой и доступной процедурой для диагностики и дифференциальной диагностики анемии. По нашему мнению, включение в алгоритм обследования пациентов с подозрением на дефицит железа дополнительных показателей - объем-гемоглобинового фактора (VHf) и фактора распределения гемоглобина от объема (VHDWf), способно существенно облегчить выявление железодефицитных состояний. Расчет показателей проводится с использованием доступных инструментов и программ.

При подозрении латентного дефицита железа у женщин мы предлагаем использовать следующий алгоритм диагностики (Рис. 1).

Так, если в анализе крови, выполненном на гематологических анализаторах первого или второго класса (18-25 параметров), концентрация гемоглобина >120 г/л, $MCV > 82$ фл, $MCH > 29,5$ пг и $RDW < 14\%$, латентный дефицит железа маловероятен. При $Hb > 120$ г/л, но одном из показателей (MCV , MCH и RDW) отличном от отрезных значений cut-off (см. табл.2), необходимо подсчитать по приведенной выше формуле величину индексов VHDWf и VHf. В том случае, когда величина индексов VHF и VHDWF ниже 110,6 и 90,0 (соответственно), следует определить концентрацию железа, ферритина, СРБ, рассчитать насыщение трансферрина железом.

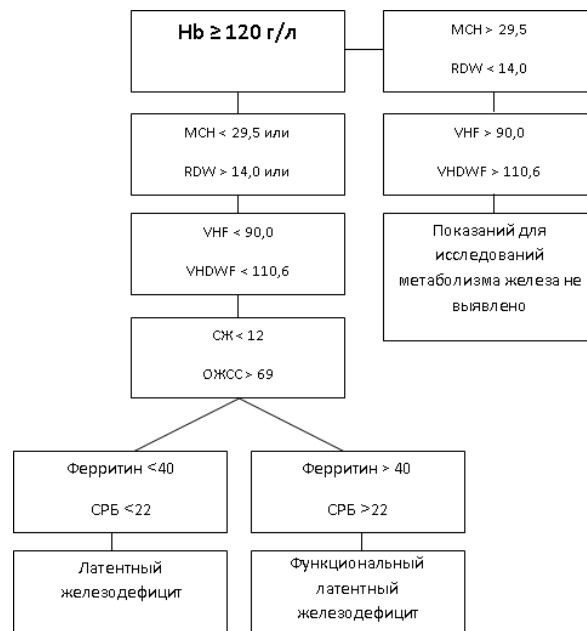


Рисунок 1. Схема диагностики латентного дефицита железа.

В качестве примера, представляет интерес следующее клиническое наблюдение.

Пациентка 23 лет, обратилась с жалобами на частые простудные заболевания, повышенную нервозность. В анализе крови: концентрация Hb = 128 г/л, MCV = 80,0 фл, MCH = 30,0 пг, RDW = 14,4. Концентрации гемоглобина у пациентки выше порогового значения (120 г/л), а величины MCV и RDW незначительно отклоняются от значения cut-off для этих параметров. В то же время значения рассчитанных индексов VHF = 102,4 и VHDWf = 71,1 оказались существенно ниже нормальных показателей (см. табл. 2). Значения СЖ составило 8,07 мкмоль/л, ОЖСС - 69,16 мкмоль/л, НТЖ - 17,3%, позволили подтвердить расстройства обмена железа в форме латентного дефицита.

Таким образом, нарушения обмена железа наблюдаются у многих пациентов без клинических признаков анемии. Новые расчетные эритроцитарные параметры позволяют выявлять латентный дефицит железа при минимальном оснащении лабораторий, рационально использовать дорогостоящие биохимические исследования и могут быть использованы в клинической практике для скрининга железодефицитных состояний.

ВЫВОДЫ:

1. Расчетные индексы VHF и VHDW являются интегральными показателями, характеризующими распределение гемоглобина в эритроците, и могут служить косвенными признаками дефицита железа.
2. Их чувствительность и специфичность, с точки зрения выявления латентного железодефицита, превосходят диагностические возможности таких показателей, как: Hb, MCV, MCH, RDW, чаще всего используемых для выявления железодефицита
3. Расчет значений VHF и VHDWf в группах риска людей, включая детей и женщин детородного возраста, позволяет выявлять железодефицит на более ранних стадиях и контролировать динамику течения процесса.

Список литературы

- ¹ Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.
- ² Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение (Методические рекомендации) /. - М.: ИД Медпрактика-М. - 2006. - 28 с.
- ³ Руководство по гематологии/ под ред. А. И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. - 416 с.
- ⁴ Iron deficiency anaemia - assessment, prevention, and control. World Health Organisation (Geneva). – 2001. – 15 p.
- ⁵ Simon-Lopez R. US and worldwide patent. US patent US2006/037088. Methods of detection of iron deficiency and hemochromatosis. Non provisional patent. 2007.
- ⁶ Магнус Я. Р., Катышев П. К., Пересецкий А. А. Эконометрика.— М.: Дело, 2004.— 576 с.
- ⁷ William H. Greene Econometric analysis. — New York: Pearson Education, Inc., 2003. — 1026 с.
- ⁸ Берестовская В. С., Козлов А. В. Рациональное использование маркеров железодефицитных состояний// Terra Medica nova. – 2006. - № 9. – С. 6-8.
- ⁹ Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency// Clin Chem. – 2002. – Vol. 48. – P. 1066 – 1008.
- ¹⁰ Лабораторные методы исследования в клинике (под ред. В.В.Меньшикова), М., Медицина, 1987. – С. 269—270.