

ДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Теряева Н. Б., Кван О. К., Гаджиева О. А., Баширян Б. А.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125047, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Концепция менеджмента крови применительно к оперативному лечению хирургических заболеваний рекомендует коррекцию железодефицитной анемии (ЖДА) на догоспитальном этапе. Однако часто оперативное вмешательство выполняется по экстренным показаниям, в связи с чем необходимо провести лечение в максимально короткие сроки.

Цель — оценить возможности использования показателя дельты гемоглобина (Delta-He) для мониторинга эффективности терапии ЖДА у нейрохирургических больных на догоспитальном этапе для сокращения сроков их подготовки к госпитализации.

Материалы и методы. Всего 42 больных получали терапию высокодозными препаратами железа (железа [III] карбоксимальтозат и железа [III] гидроксид олигоизомальтозат). При проведении лечения оценивали динамику количества ретикулоцитов и значений Delta-He. Данные представлены как медианы и межквартильные интервалы.

Результаты. Лечение высокодозными препаратами железа приводило к повышению значений Delta-He начиная с 1–2-го дня, значимые изменения были зафиксированы к 3–4-му дню от начала терапии: с 2,2 (0,3–4,9) до 15,5 (13,8–10) пг к 7-м суткам. Эти изменения на 2–3 дня опережали увеличение количества ретикулоцитов в соответствующих образцах крови: количество ретикулоцитов значимо увеличивалось к 5–6-му дню от начала лечения.

Заключение. Применение высокодозных препаратов железа [III] карбоксимальтозат и железа [III] гидроксид олигоизомальтозат в виде инфузии позволило в течение недели подготовить к госпитализации нейрохирургических больных. Ни одному из больных ни на одном из этапов хирургического лечения не потребовалась трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Возможность при проведении терапии препаратами железа ориентироваться на значения Delta-He вместо количества ретикулоцитов позволило на 2–3 дня сократить период ожидания эффекта медикаментозного воздействия.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, железа [III] карбоксимальтозат, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, нейрохирургия, ретикулоциты, дельтагемоглобина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: 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): 500–509. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-500-509>

DYNAMIC LABORATORY CONTROL OF IRON DEFICIENCY CORRECTION IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Teryaeva N. B.^{*}, Kvan O. K., Gadjeva O. A., Bashiryana B. A.

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, 125047, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The concept of blood management in relation to the surgical treatment of surgical diseases recommends the correction of iron deficiency anemia (IDA) at the prehospital stage. However, surgery is often performed for emergency indications, making it necessary to carry out treatment as soon as possible.

Aim — to evaluate the possibilities of using delta hemoglobin (Delta-He) to monitor the effectiveness of IDA therapy in neurosurgical patients at the prehospital stage to reduce the time required to prepare patients for hospitalization.

Materials and methods. A total of 42 patients were treated with high-dose iron preparations (iron [III] carboxymaltosate and iron [III] hydroxide oligoisomaltosate). During the treatment, the dynamics of the number of reticulocytes and the values of the hemoglobin delta were evaluated. Data are presented as median (IQR).

Results. Treatment with high-dose iron preparations led to an increase in Delta-He values starting from days 1–2. Significant changes were recorded by days 3–4 from the start of therapy: from 2.2 (0.3–4.9) pg to 15.5 (13.8–10) pg on day 7. These changes were 2–3 days ahead of the increase in the number of reticulocytes in the corresponding blood samples: the number of reticulocytes significantly increased by days 5–6 from the start of treatment.

Conclusion. The use of high-dose preparations of iron [III] carboxymaltosate and iron [III] hydroxide oligoisomaltosate in the form of infusion made it possible to prepare neurosurgical patients for hospitalization within a week. None of the patients required transfusion of erythrocyte-containing components of donated blood at any stage of surgical treatment. The ability to focus on Delta-He values instead of the number of reticulocytes during iron therapy made it possible to shorten the waiting period for the effect of drug exposure by 2–3 days.

Keywords: iron deficiency anemia, ferric (III) carboxymaltose, iron (III) hydroxide oligoisomaltosate, neurosurgery, reticulocytes, the difference between the reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content (Delta-He)

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Teryaeva N.B., Kvan O.K., Gadjeva O.A., Bashiryana B.A. Dynamic laboratory control of iron deficiency correction in neurosurgical patients. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(4): 500–509 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-500-509>

Введение

Железодефицитные состояния — самая частая причина анемий в клинической практике. У больных в хирургическом стационаре она может служить причиной развития различных осложнений, в том числе гипоксии тканей и дефицита железа, которые нарушают метаболические превращения и иммунный ответ, замедляют репарацию тканей [1–4]. Одновременно хирургическое лечение может усугубить анемию, в результате чего приобретает значение даже небольшая

интраоперационная кровопотеря. Оперативное вмешательство предполагает повреждение тканей, влечет за собой острофазную реакцию [5, 6] и активирует синтез гепсидина, усугубляя тем самым дефицит железа [7–9]. Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, является эффективной и в некоторых случаях жизнеспасующей тактикой лечения, однако с ней ассоциирован целый ряд осложнений [4, 10]. Таким образом, для хирургических больных

оптимальным решением является коррекция железодефицитного состояния на дооперационном этапе. При этом целесообразно провести лечение, по возможности, в короткие сроки, не откладывая госпитализацию и не увеличивая ее продолжительность, тем более что основное заболевание может потребовать как можно более быстрого вмешательства.

Традиционная диагностика обмена железа предполагает проведение общего анализа крови (ОАК), а также определение в сыворотке крови концентраций железа, ферритина и трансферрина [2, 11–14]. Определение концентрации ферритина, хотя и считается «золотым стандартом» диагностики железодефицитных состояний, не лишено недостатков, поскольку ферритин является одновременно чувствительным белком острой фазы, синтез которого в условиях воспаления определяется влиянием провоспалительных цитокинов [13–15]. Таким образом, повышение концентрации ферритина при воспалении любого генеза, в том числе при травме, инсультах, онкологических заболеваниях, маскирует дефицит железа. Концентрация трансферрина уменьшается при дефиците субстратов белкового синтеза и ограничении синтетических процессов в силу разных причин, поэтому также не отличается специфичностью. Дополнительно могут оцениваться параметры, позволяющие уточнить природу анемии, к которым относятся определение концентраций растворимого рецептора трансферрина, гепсидина, но выполнение этих исследований технически сложнее, дороже, и в рутинную практику они не вошли [4, 13, 14, 16].

Таким образом, несмотря на сложившуюся традицию обследования больных с подозрением на анемию, лабораторная оценка статуса железа далека от совершенства. В реальности, у больного, поступившего в стационар для хирургического лечения, каждый из этих показателей подвержен влиянию многих факторов, «размывающих» картину и снижающих диагностическую специфичность лабораторных параметров. Повреждение тканей разного генеза, воспаление, болевой синдром, неопластические процессы, сопутствующие эндокринно-метаболические реакции, дефицит тех или иных витаминов, элементов — все эти факторы могут присутствовать в разной степени и в разных сочетаниях [5, 6, 17]. Влияние этих факторов тем значительней, чем тяжелее основное заболевание.

В связи с этим обращают на себя внимание новые расчетные показатели ОАК. В число таких показателей, предоставляемых современными гематологическими анализаторами с оптической детекцией, входит содержание гемоглобина ретикулоцитов (Ret-He) и дельта гемоглобина (Delta-He). Последний параметр является расчетным и представляет собой разность среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах, характеризую эффективность синтеза

гемоглобина на момент наблюдения [4, 13, 14, 16, 18]. Этот показатель представляется полезным в решении задачи предоперационной коррекции железодефицитных анемий (ЖДА), т. к. должен отражать изменения биодоступности железа, включение его в ретикулоциты и интенсификацию синтеза гемоглобина в ответ на терапию [4, 7, 9, 14, 16].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности использования Delta-He для мониторинга эффективности терапии ЖДА у нейрохирургических больных на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты ОАК 42 больных (3 мужчин и 39 женщин), которым планировалась госпитализация в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В исследование были включены нейрохирургические больные с разными нозологиями, из них 35 человек с новообразованиями головного мозга (опухоль глиального ряда, оболочек мозга, аденомы гипофиза, лимфомы, метастатические поражения) и 7 человек с аномалиями сосудов мозга (мальформации, стеноз мозговых артерий). Возраст больных варьировал от 29 до 69 лет (медиана — 49,9 года). Предполагалось, что при такой неоднородности группы могут быть выявлены наиболее общие критерии контроля терапии ЖДА, не зависящие от основного диагноза, пола и возраста больных. Критерием включения в исследование явилась ЖДА, установленная на догоспитальном этапе по результатам ОАК и биохимического анализа крови. В исследование включены больные с концентрацией гемоглобина крови ниже 100 г/л, у которых средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) были ниже референсных значений (соответственно, 82–98 фл и 27,9–33,2 пг). Критериями ЖДА в биохимическом анализе крови были снижение концентраций сывороточного железа и ферритина (референсные интервалы, соответственно, 9,0–30,4 мкмоль/л и 4,6–204,0 мкг/л). ОАК выполняли на гематологическом анализаторе «Sysmex-XN-1000» с оптическим определением Ret-He (референсный интервал — $(22,2–92,8) \times 10^9/\text{л}$) и расчетом Delta-He (референсный интервал — 1,7–4,4 пг). Концентрации сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка (СРБ) определяли на биохимическом анализаторе «Abbott Architect c8000».

Критериями исключения были тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации, хронические инфекционные процессы в стадии обострения, онкологические заболевания, не связанные с поражением ЦНС. В исследование не включались больные, сывороточная концентрация СРБ у которых превышала 5,0 мг/л, а также больные с подозрением на B_{12} -дефицитную и фолиеводефицитную анемию.

Консервативную терапию анемии проводили препаратами железа [III] гидроксид олигоизомальтозат (34 больных) и железа [III] карбоксимальтозат (8 больных) в высоких дозах в виде инфузии. В задачи исследования не входило сравнение названных препаратов между собой, т. к. клиническая эффективность каждого из них доказана соответствующими исследованиями [19–27]. Схему лечения составляли индивидуально из расчета 20 мг/кг, не более 1000 мг в неделю, без применения тестовой дозы [19, 20, 28, 29]. Критерием прекращения лечения, в соответствии с клиническими рекомендациями [11–12], было увеличение количества ретикулоцитов в два и более раза (ретикулоцитарный криз). При проведении лечения ежедневно контролировали параметры ОАК.

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применяли методы непараметрической статистики в пакетах прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США). Вычислены медианы и межквартильный интервал (МКИ) 25–75 % для исключения наиболее редких значений. Для сопоставления количественных признаков в динамике использован U-критерий Манна — Уитни. Пороговое (критическое) значение уровня значимости (p) принято равным 0,05. Если значение p было меньше 0,001, то его указывали в формате « $p < 0,001$ ».

Результаты

Концентрация общего гемоглобина в крови больных в среднем составила $87,2 \pm 7,46$ г/л. Средний объем эритроцита (MCV) у этих больных составил $70,9 \pm 6,8$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — $20,7 \pm 2,83$ пг, концентрация железа в сыворотке — $5,2 \pm 4,99$ мкмоль/л, ферритина — $4,8 \pm 2,21$ мкг/л, концентрация СРБ — $1,48 \pm 2,39$ мг/л.

Исходные значения концентрации гемоглобина в исследовании варьировали от 78 до 99 г/л (табл. 1). За время наблюдения концентрация гемоглобина изменялась незначительно: к 5–6-м дням повышение составило 4–10 %, максимально — 13 % (табл. 1); статистически значимые изменения не прослеживались. У 9 больных наблюдались лишь некоторые колебания в диапазоне от 94,5 до 105,2 % от исходных значений.

Исходное количество ретикулоцитов у обследованных больных определялось в диапазоне от $37,6$ до $200,2 \times 10^9$ /л (табл. 1). Количество ретикулоцитов в ответ на терапию у большинства больных увеличилось, однако количественные и временные характеристики этих изменений варьировали в широких пределах (табл. 1, рис. 1). Значения на следующий день после начала лечения не изменялись. На второй день от начала терапии увеличение количества ретикулоцитов наблюдалось у 26 больных (61,5 % от общего количества обследованных), на 3-й день у 32 больных (76 %), на 4-й день — у 36 (85,7 %), на 5-й день — у 37 (88 %) и на 6-й — у 40 (95 %) (табл. 1, рис. 1).

статистически значимые изменения наблюдались с 5-го дня от начала лечения. У 2 из этих 40 больных отмечено непродолжительное увеличение количества ретикулоцитов к третьему дню от начала терапии (до 221,4 и 118,4 % от их исходных значений), далее количество ретикулоцитов уменьшалось, достигая к 7-му дню 122,3 и 101,4 % от исходных значений. Кроме того, у 2 больных вообще не отмечено положительной динамики в ответ на терапию (рис. 2); в рас-

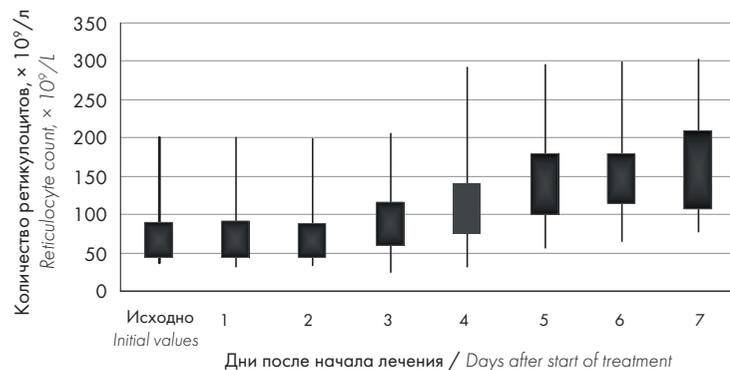


Рисунок 1. Динамика количества ретикулоцитов в ответ на терапию (исключены значения больных, у которых значения не изменялись). Представлены МКИ (боксы), минимальное и максимальное значения

Figure 1. An increase in the reticulocyte count in response to the treatment (patients with unchanged values were not taken into account). IQR (boxes), the minimum and maximum values are shown

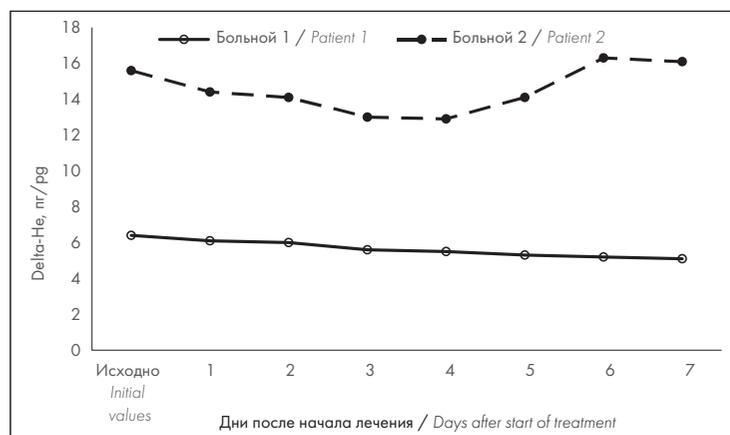
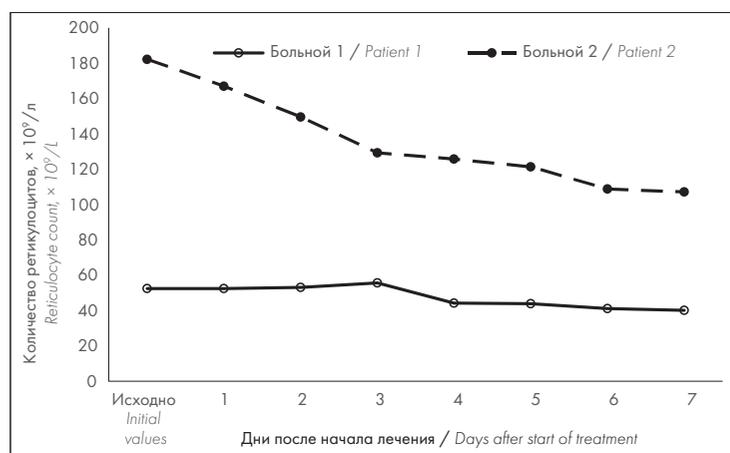


Рисунок 2. Количество ретикулоцитов и значения Delta-He у больных, не ответивших на терапию

Figure 2. Reticulocyte count and Delta-He values in patients non-responding to therapy

Таблица 1. Динамика основных показателей общего анализа крови в ответ на терапию (исключены 2 больных, у которых значения не увеличивались).

Table 1. Dynamics of the main complete blood count parameters in response to therapy (2 patients whose values did not increase were excluded)

Дни терапии Days of therapy	Медиана Median	Квартили/ Quartile		Минимум Minimum	Максимум Maximum	n	P
		25 %	75 %				
Концентрация гемоглобина (г/л) <i>Hemoglobin concentration (g/L)</i>							
Исходно / Initial values	86	84,1	91,3	78	99	40	
1	87	82,5	91,3	73	97	40	
2	86	80	88,4	73	95	39	
3	86	84,3	90,9	79	97	40	
4	88	82,5	93,1	81	94	40	
5	93	87,5	96,7	80	104	40	
6	93	86,7	100,7	85	107	39	
7	96	89,1	101,4	88	102	40	
Количество ретикулоцитов, x 10⁹/л <i>Reticulocyte count, x 10⁹/L</i>							
Исходно / Initial values	46,8	42,7	89,9	37,6	200,2	40	
1	46,5	42,2	92	31,8	200,1	40	
2	44,6	42,6	88,2	33,4	199,3	39	
3	66,8	58,8	116	24,9	205,5	40	
4	101,3	74,5	140,9	31,0	292,7	40	
5	123,0	98,2	180	56,2	295,8	40	0,032
6	129,6	113	183,4	64,3	299,7	39	0,002
7	133,5	104,7	209,9	76,8	303,1	40	0,039
Delta-He (пг) у больных, ответивших на терапию <i>Delta-He (pg) in patients responding to therapy</i>							
Исходно / Initial values	2,2	0,3	4,9	-5,6	12,3	40	
1	2,5	1,4	6,6	-2,0	12,5	40	
2	5,3	3,8	9,6	0,1	18,3	39	
3	8,3	5,9	12,3	0,2	19,7	40	
4	9,5	8,5	13,9	5,7	21,0	40	<0,001
5	13,6	11,4	16,6	7,7	22,5	40	0,004
6	14,1	12,5	16,9	10,2	21,8	39	<0,001
7	15,5	13,8	17	12,1	22,2	40	<0,001
Delta-He (пг) у больных, у которых исходные значения были ≤ референсных значений <i>Initial values of Delta-He were ≤ the reference range</i>							
Исходно / Initial values	1,4	-1,3	2,3	-5,6	3,7	24	
1	0,4	-0,3	3,7	-2	8,5	24	
2	3,1	2,1	6,9	0,1	12,4	23	
3	4,9	3,8	10,6	0,2	12,8	24	0,048
4	8,5	6,8	11	5,7	13,7	24	<0,001
5	12,7	9,5	14,5	7,7	15,9	24	<0,001
6	13,5	11,6	15,2	10,2	15,9	23	<0,001
7	15,5	13,8	16,6	12,1	17,2	24	<0,001
Delta-He (пг) больных, у которых исходные значения были > референсных значений <i>Initial values of Delta-He were > the upper reference limit</i>							
Исходно / Initial values	6,8	5,5	9,9	5,1	12,3	16	
1	7,7	5,7	12,3	4,8	12,5	16	
2	12,1	6,9	17,5	6,2	18,3	16	
3	13,9	8,8	18,8	7,7	19,7	16	0,033
4	15,8	10,7	20,5	9,9	21,0	16	0,003
5	18,5	13,4	21,3	13,1	22,5	16	<0,001
6	18,8	13,2	20,4	13,2	21,8	16	0,012
7	17,2	13,2	19,4	12,9	22,2	16	0,006

Примечание: n — число наблюдений, значение p указаны в сравнении с исходными значениями.

Note: n — number of observations, p-value — comparison with the initial values.

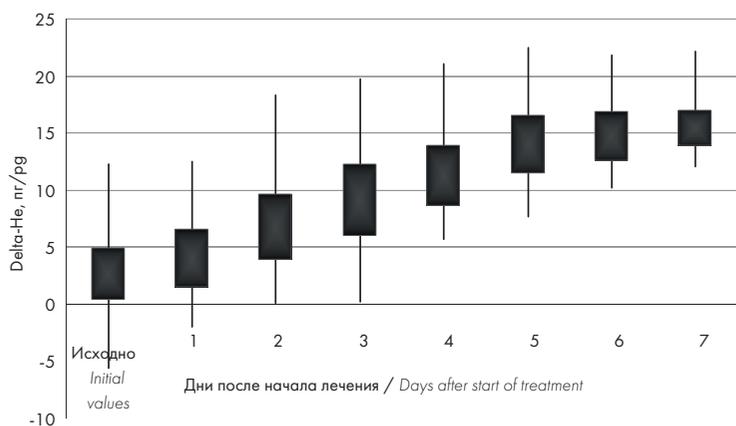


Рисунок 3. Динамика Delta-He в ответ на терапию (исключены данные больных, у которых значения не изменялись). Представлены МКИ (боксы), минимальное и максимальное значения

Figure 3. An increase in Delta-He in response to the treatment (patients with unchanged values were not taken into account). IQR (boxes), the minimum and maximum values are shown

четах статистических параметров эти результаты не учитывали.

Абсолютные значения Delta-He на момент начала лечения варьировали от $-5,6$ до $15,6$ пг. За пределами референсного диапазона ($1,7-4,4$ пг) значения оказались у 22 (52,4 %) больных. Значения выше верхнего предела (от $5,1$ до $15,6$ пг) определялись у 18 (42,9 %) человек; среди них у 2 больных со значениями $6,4$ (лимфопролиферативный процесс спинного мозга без дальнейшего уточнения) и $15,6$ пг (секреторная менингиома средней черепной ямки) не установлено ответа на терапию, и их результаты исключены из статистического анализа (табл. 1). Значения ниже нижнего порога референсного интервала определялись у 4 больных, из них 3 больных имели отрицательные значения Delta-He: $-5,6$ (атипическая менингиома), $-3,3$ и $-0,2$ пг (метастазы в мозг аденокарциномы и рака молочной железы).

Лечение препаратами железа быстро приводило к повышению значений Delta-He — уже с 1–2-го дня (табл. 1, рис. 3, 4). Статистически значимые изменения при анализе всех больных, у которых получен ответ на терапию, наблюдали с 4-го дня от начала лечения (табл. 1). Вместе с тем динамика Delta-He при проведении лечения зависела от исходных значений этого показателя. У больных, исходные Delta-He которых были в пределах референсного диапазона или ниже нижней его границы, значения на протяжении всего периода наблюдения последовательно увеличивались до значений $12,1-17,2$ пг (табл. 1, рис. 5). У больных с отрицательными исходными значениями «прирост» Delta-He за период наблюдения был более выражен — на $14,6-19,1$ пг. Больные, у которых показатель Delta-He на момент госпитализации был в пределах референсного диапазона, реагировали на терапию не так выражено: «прирост» составил $10,9-16,6$ пг. Для больных, у которых исходные значения были выше референсного диапазона, характерно было уве-

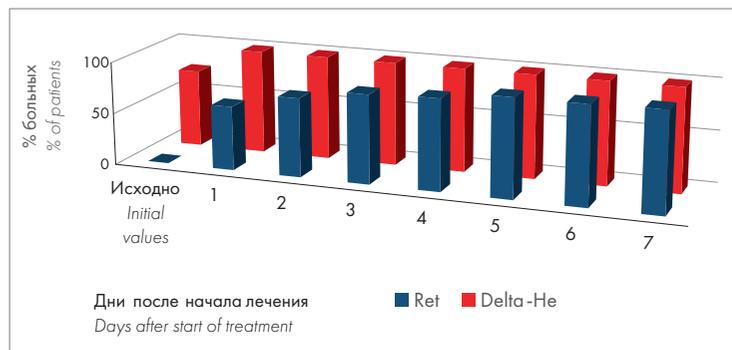


Рисунок 4. Доля больных, у которых было отмечено повышение Delta-He и количества ретикулоцитов. Данные больных, у которых за время наблюдения динамика показателей не прослеживалась, не учитывали

Figure 4. Proportion of patients with increased values of Delta-He and reticulocyte count. Patients with unchanged values were not taken into account

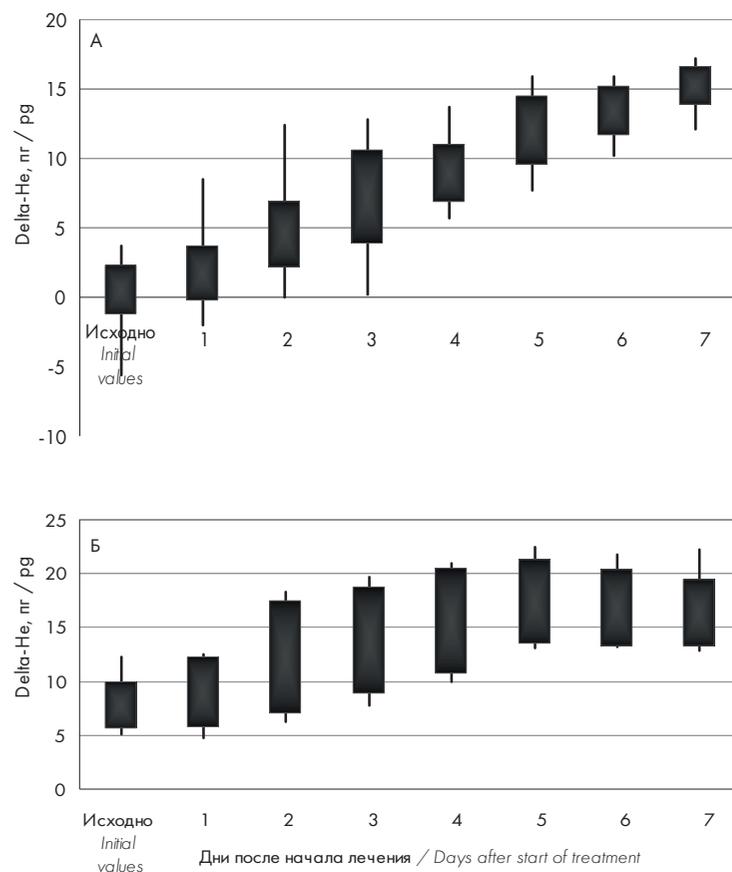


Рисунок 5. Изменения Delta-He в зависимости от исходных значений (исключены значения больных, у которых значения не изменялись). А — Delta-He при поступлении ниже или в пределах референсных значений, Б — Delta-He при поступлении выше референсных значений. Представлены МКИ (боксы), минимальное и максимальное значения

Figure 5. Delta-He Changes depending on Initial Values (patients with unchanged values were not taken into account). А — Initial values of Delta-He were within the reference range or below the lower limit, Б — Initial values of Delta-He were > upper reference limit, IQR (boxes), the minimum and maximum values are shown

личение показателя Delta-He до 4–5-го дня до значений $13,4-22,5$ пг, но затем этот показатель или стабилизировался, или даже уменьшался (табл. 1, рис. 5). При таком разделении больных, на подгруппы значимые изменения регистрировались, начиная с 3-го дня от начала терапии.

Обсуждение

ЖДА часто встречается в практической деятельности врачей любой специальности и хорошо изучена применительно к разным клиническим ситуациям. В амбулаторной практике диагностика и лечение этого состояния не представляет сложности. В то же время у больных в хирургическом стационаре ЖДА является источником грозных осложнений, и лечение их оставляет множество вопросов, в том числе об организации медицинской помощи. Лечение анемий у таких больных должно проводиться, по возможности, на дооперационном этапе [1–3, 11, 12]. При этом должны использоваться максимально короткие схемы лечения, поскольку хирургическая патология часто требует как можно более быстрой госпитализации, тем более что в настоящее время разработаны и введены в практику инновационные препараты, содержащие железо в высоких дозах, отличительной особенностью которых является низкая токсичность и высокая эффективность [19, 20]. На этом этапе актуальны критерии необходимой и достаточной терапии, готовности больного к операции. Этот вопрос обсуждается в литературе, однако четкие алгоритмы на сегодняшний день отсутствуют [2, 4, 11]. Рекомендуются обследовать больного на догоспитальном этапе за 28 дней до оперативного вмешательства, при этом предполагается, что своевременно начатое лечение может обеспечить восстановление концентрации гемоглобина крови до рекомендуемых ВОЗ значений — 120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин [3, 4, 10, 12]. Однако столь длительная подготовка к операции на практике далеко не всегда может быть реализована. Значительно более реалистичный и применимый в клинической практике подход предполагает схему лечения, в соответствии с которой подтверждение правильности выбранной терапии осуществляется на основании ретикулоцитарного криза — увеличения количества ретикулоцитов в 2–10 раз на 7–10-й день от начала лечения [11, 12]. Вместе с тем данные настоящего исследования свидетельствуют, что изменения количества ретикулоцитов у больных с хирургическими заболеваниями головного мозга могут быть неоднозначными и далеко не всегда позволяют сделать заключение об успешности терапии. Delta-He как показатель актуального статуса железа в клетках эритроидного ряда позволяет оценить эффективность терапии препаратами железа.

Delta-He рассчитывается как разница между средним содержанием гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах. Срок жизни ретикулоцитов — 2–4 дня, а эритроцитов — 90–120 дней. Ретикулоциты как более молодые клетки в физиологических условиях содержат в себе большее количество гемоглобина, чем зрелые эритроциты, которые постепенно утрачивают его в процессе жизненного цикла; значение Delta-He в этом случае — положительная величина.

Факторы, снижающие биодоступность железа и эффективность синтеза гемоглобина, уменьшают значения Delta-He вплоть до отрицательных в условиях глубокой патологии [13, 14, 16]. Увеличение значений Delta-He может указывать на ускорение включения железа в клетки эритроидного ряда, а соответственно, и на эффективность терапии препаратами железа [8, 9, 13, 14, 30].

Полученные результаты свидетельствуют, что изменения Delta-He и увеличение количества ретикулоцитов связаны между собой — первое неизменно влечет за собой второе. При этом увеличение количества ретикулоцитов по сравнению со значениями Delta-He происходило с некоторым опозданием: значимые изменения со стороны Delta-He наблюдались на 3–4-й день (в индивидуальных рядах данных прослеживались и раньше), в то время как количество ретикулоцитов значимо увеличивалось к 5–6-му дню наблюдения. При отсутствии положительной динамики со стороны Delta-He (в настоящей работе — 2 больных) реакция со стороны ретикулоцитов отсутствовала. Таким образом, при проведении терапии препаратами железа появляется возможность ориентироваться на значения Delta-He вместо количества ретикулоцитов, что дает возможность на 2–3 дня раньше увидеть эффект лечения.

Более того, при дифференцированном подходе, в зависимости от исходных значений Delta-He, изменения лабораторных параметров могут быть выявлены еще раньше (табл. 1). Одновременная оценка количества ретикулоцитов и показателя Delta-He позволяет обсуждать два варианта динамики лабораторных параметров, возможно, представляющие два самостоятельных диагностических паттерна. В первом случае значения Delta-He при поступлении не превышали верхнего предела референсного диапазона и последовательно повышались с 1–2-го дня на протяжении всего периода наблюдения. Количество ретикулоцитов у этих больных начинало увеличиваться несколько позже, на 3–4-й день от начала лечения. Повидимому, в этой группе успешность терапии вполне может быть констатирована в самые первые дни на основании повышения Delta-He. Во втором случае значения Delta-He были высокими уже на этапе начала лечения, а их реакция на терапию — умеренная: значения увеличивались до 4–5-го дня лечения, но затем стабилизировались или даже несколько уменьшались. Количество ретикулоцитов увеличивалось позже, чем при первом варианте — только с 5–6-го дня наблюдения. Больные, которые не ответили на терапию (рис. 4), также имели исходно высокие значения Delta-He. Значения Delta-He выше референсного интервала предполагают или компенсаторную интенсификацию синтеза гемоглобина в ретикулоцитах, или ускоренное разрушение эритроцитов. Первое об-

стоятельство предполагает уточнение в ходе дальнейшего исследования; второе — вполне вероятно, учитывая тот факт, что роль железа в организме не сводится к синтезу гемоглобина, но обеспечивает множество ферментативных реакций. Кроме того, энергетический обмен и продолжительность жизни эритроцита регулируют тонкие превращения самого гемоглобина [31]. Все эти процессы в условиях хирургической патологии, осложненной дефицитом железа, могут протекать специфически и не всегда адаптивно. В этих условиях не увеличение, а уменьшение показателя Delta-He может являться критерием благоприятного развития событий. Именно с уменьшением значений Delta-He в этой группе совпало по срокам начало прироста количества ретикулоцитов.

Полученные в настоящей работе данные позволяют сделать два заключения. Первое заключение касается организации хирургической помощи больным, у которых тяжелая патология ЦНС или иная патология, при которой требуется срочное оперативное вмешательство, возникла на фоне ЖДА. Благодаря проведению консервативной терапии анемии препаратами, содержа-

щими железо в высоких дозах (железа [III] карбоксимальтозат и железа [III] гидроксид олигоизомальтозат), в виде инфузии удается в короткие сроки подготовить таких больных к госпитализации. Несмотря на низкие (менее 100 г/л) значения общего гемоглобина на момент начала лечения, ни одному из больных ни во время оперативных вмешательств, ни в послеоперационном периоде не потребовались трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови.

Второе заключение касается лабораторных критериев эффективности терапии препаратами железа. Возможность ориентироваться на значения Delta-He вместо количества ретикулоцитов позволяет на несколько дней сократить период ожидания эффекта медикаментозного воздействия. Вместе с тем полученные данные свидетельствуют, что железodefицитные состояния не всегда могут быть охарактеризованы с помощью классических лабораторных паттернов, требуют более дифференцированного описания с учетом ранее не использованных параметров и, возможно, разработки специфических алгоритмов медикаментозной коррекции.

Литература

1. Comín-Colet J., Enjuanes C., González G., et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(10): 1164–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hft083.
2. Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P., et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011; 106(1): 13–22. DOI: 10.1093/bja/aeq361.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
4. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., et al. Reticulocyte and erythrocyte hemoglobin parameters for iron deficiency and anemia diagnostics in patient blood management. A narrative review. *J Clin Med.* 2021; 10(18): 4250. DOI: 10.3390/jcm10184250.
5. Desborough J.P. Stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85(1): 109–17. DOI: 10.1093/bja/85.1.109.
6. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *CEACCP.* 2004; 4(5): 144–7. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkh046.
7. Pagani A., Nail A., Silvestri L., Camaschella C. Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Front Physiol.* 2019; 10: 1294. DOI: 10.3389/fphys.2019.01294.
8. Petrova J., Manolov V., Vasilev V., et al. Ischemic stroke, inflammation, iron overload — Connection to a hepcidin. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): NP16–7. DOI: 10.1177/1747493015607509.
9. de Mast Q., van Dongen-Lases E.C., Swinkels D.W., et al. Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *Br J Haematol.* 2009; 145(5): 657–64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07664.x.
10. Потапнев М.П., Лещук С.П. Трансфузионно-обусловленная иммуномодуляция. Клиническое значение и механизмы действия. *Трансфузиология.* 2013; 14(2): 27–48.
11. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железodefицитных состояний:

References

1. Comín-Colet J., Enjuanes C., González G., et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(10): 1164–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hft083.
2. Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P., et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011; 106(1): 13–22. DOI: 10.1093/bja/aeq361.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
4. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., et al. Reticulocyte and erythrocyte hemoglobin parameters for iron deficiency and anemia diagnostics in patient blood management. A narrative review. *J Clin Med.* 2021; 10(18): 4250. DOI: 10.3390/jcm10184250.
5. Desborough J.P. Stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85(1): 109–17. DOI: 10.1093/bja/85.1.109.
6. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *CEACCP.* 2004; 4(5): 144–7. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkh046.
7. Pagani A., Nail A., Silvestri L., Camaschella C. Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Front Physiol.* 2019; 10: 1294. DOI: 10.3389/fphys.2019.01294.
8. Petrova J., Manolov V., Vasilev V., et al. Ischemic stroke, inflammation, iron overload — Connection to a hepcidin. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): NP16–7. DOI: 10.1177/1747493015607509.
9. de Mast Q., van Dongen-Lases E.C., Swinkels D.W., et al. Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *Br J Haematol.* 2009; 145(5): 657–64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07664.x.
10. Potapnev M.P., Leshchuk S.P. Transfusion-related immunomodulation. Clinical effects and mechanisms of action. *Transfusiologia.* 2013; 14(2): 27–48. (In Russian).
11. Baranov I.I., Salnikova I.A., Nesterova L.A. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: The view from 2022. *Akush-*

- взгляд из 2022 г. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(2): 56–64. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64.
12. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед; 2001.
13. 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(4): 667–77. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150830.
14. School M., School M., Linssen J., et al. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and β -thalassemia trait: A multicenter evaluation. *Am Clin Pathol.* 2012; 138(2): 300–4. DOI: 10.1309/AJCP20UTTCAYKUDX.
15. Slaats J., Oever J.T., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12): e1005973. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005973.
16. School M., School M., van Pelt J., Bartels P.C.M. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. *Hematol Rep.* 2015; 7(2): 5843. DOI: 10.4081/hr.2015.5843.
17. Бокерия Л.А., Теряева Н.Б., Егорова М.О. и др. Биохимические параметры крови послеоперационного периода при закрытых операциях на сердце. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2003; 4(7): 47–52.
18. Теряева Н.Б., Гаджиева О.А., Назаров В.В. и др. Дельта гемоглобина – новый биомаркер для хирургического стационара. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2022; 86(4): 60–5. DOI: 10.17116/neiro20228604160.
19. Jahn M.R., Andreasen H.B., Fütterer S., et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 78(3): 480–91. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.03.016.
20. Kalra P.A., Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 53–64. DOI: 10.2147/IJNRD.S89704.
21. Bailie G.R., Mason N.A., Valaoras T.G. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int.* 2010; 14(1): 47–54. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00409.x.
22. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington A.R., et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* 2014; 54(2): 306–15. DOI: 10.1111/trf.12289.
23. Seid M.H., Mangione A., Pharm D., et al. Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia. *Blood.* 2005; 108(11): 3739. DOI: 10.1182/blood.V108.11.3739.3739.
24. Breyman C., Milman N., Mezzacasa A., et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinatal Med.* 2017; 45(4): 443–53. DOI: 10.1515/jpm-2016-0050.
25. Calleja J.L., Delgado S., del Val A., et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(3): 543–51. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x.
26. Bernd F., Palm P., Weber I., et al. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018; 267(2): e39–40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002055.
27. Bhandari S. Beyond efficacy and safety-the need for convenient and cost-effective iron therapy in health care. *NDT Plus.* 2011; 4(Suppl. 1): i14–9. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr044.
- erstvo I ginekologiya: Novosti, mneniya obuchenie. 2022; 10(2): 56–64. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64. (In Russian).
12. Vorobiev P.A. Anemic syndrome in clinical practice. Moscow: Newdiamed Publ., 2001. (In Russian).
13. 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(4): 667–77. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150830.
14. School M., School M., Linssen J., et al. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and β -thalassemia trait: A multicenter evaluation. *Am Clin Pathol.* 2012; 138(2): 300–4. DOI: 10.1309/AJCP20UTTCAYKUDX.
15. Slaats J., Oever J.T., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12): e1005973. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005973.
16. School M., School M., van Pelt J., Bartels P.C.M. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. *Hematol Rep.* 2015; 7(2): 5843. DOI: 10.4081/hr.2015.5843.
17. Bokerija L.A., Teryaeva N.B., Egorova M.O., et al. Biochemical parameters of blood in the postoperative period during closed heart surgery. *Byulleten NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolovaniya».* 2003; 4(7): 47–52. (In Russian).
18. Teryaeva N.B., Gadzhieva O.A., Nazarov V.V., et al. Delta-He – a new biomarker for a surgical clinic. *Voprosy neurochirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2022; 86(4): 60–5. DOI: 10.17116/neiro20228604160. (In Russian).
19. Jahn M.R., Andreasen H.B., Fütterer S., et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 78(3): 480–91. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.03.016.
20. Kalra P.A., Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 53–64. DOI: 10.2147/IJNRD.S89704.
21. Bailie G.R., Mason N.A., Valaoras T.G. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int.* 2010; 14(1): 47–54. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00409.x.
22. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington A.R., et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* 2014; 54(2): 306–15. DOI: 10.1111/trf.12289.
23. Seid M.H., Mangione A., Pharm D., et al. Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia. *Blood.* 2005; 108(11): 3739. DOI: 10.1182/blood.V108.11.3739.3739.
24. Breyman C., Milman N., Mezzacasa A., et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinatal Med.* 2017; 45(4): 443–53. DOI: 10.1515/jpm-2016-0050.
25. Calleja J.L., Delgado S., del Val A., et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(3): 543–51. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x.
26. Bernd F., Palm P., Weber I., et al. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018; 267(2): e39–40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002055.
27. Bhandari S. Beyond efficacy and safety-the need for convenient and cost-effective iron therapy in health care. *NDT Plus.* 2011; 4(Suppl. 1): i14–9. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr044.

28. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжент®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010.
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Монофер®, раствор для в/в введения 100 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛП-001499 от 13.02.2012.
30. Hattangadi S.M., Wong P., Zhang L., et al. From stem cell to red cell: Regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*. 2011; 118(24): 6258–68. DOI: 10.1182/blood-2011-07-356006.
31. Космачевская О.В., Насыбуллина Э.И., Блиндарь В.Н., Топунов А.Ф. Связывание эритроцитарного гемоглобина с мембраной как способ существования сигнально-регуляторной функции (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019; 55(2): 107–23. DOI: 10.1134/S0555109919020090.
28. Prescribing Information for Ferinject® 50 mg/mL IV Solution, Marketing Authorization: LRS-008848/10 of 30.08.2010. (In Russian).
29. Prescribing Information for for Monofer® 100 mg/mL IV Solution, Marketing Authorization: LP-001499 of 13.02.2012. (In Russian).
30. Hattangadi S.M., Wong P., Zhang L., et al. From stem cell to red cell: Regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*. 2011; 118(24): 6258–68. DOI: 10.1182/blood-2011-07-356006.
31. Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Blindarb V.N., Topunov A.F. Binding of erythrocytic hemoglobin to the membrane as a mode to realize signal-regulatory function. *Review. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2019; 55(2): 107–23. DOI: 10.1134/S0555109919020090. (In Russian).

Информация об авторах

Теряева Надежда Борисовна*, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nteryaeva@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Кван Оксана Климентиевна, заведующая отделением клинической и производственной трансфузиологии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: okvan@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Гаджиева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинико-диагностических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ogadjieva@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9850-050X>

Баширян Борис Аванесович, врач клинической лабораторной диагностики, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bbashiryam@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5559-2678>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 25.08.2022

Принята в печать: 28.11.2022

Information about the authors

Nadezhda B. Teryaeva*, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Laboratory Diagnostics, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: nteryaeva@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Oksana K. Kvan, Head of the Department of Clinical and Productional Transfusion, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: okvan@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Olga A. Gadjeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: ogadjieva@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9850-050X>

Boris A. Bashiryam, Doctor of Laboratory Diagnostics, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, e-mail: bbashiryam@nsi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5559-2678>

* Corresponding author

Received 25.08.2022

Accepted 28.11.2022