

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Теряева Н.Б., Кван О.К., Данилов Г.В., Струнина Ю.В.

РАННИЕ ПРИЗНАКИ ПАТОЛОГИИ ЭРИТРОПОЭЗА В ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ КРОВИ В ОТСУТСТВИЕ АНЕМИИ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить возможность выявления склонности к развитию расстройств кроветворения и предварительной оценки его этиологии прежде установления анемии на основании традиционных критериев: при отсутствии главного критерия анемии — снижения концентрации общего гемоглобина — выявить и сопоставить между собой признаки патологии эритрогенеза в значениях других показателей общего анализа крови. **Материал и методы.** Наблюдательное ретроспективное одноцентровое сплошное поперечное исследование показателей эффективности эритропоэза по результатам общего анализа крови в популяции пациентов нейрохирургического профиля. Оценивались значения гемоглобина ретикулоцитов, дельты гемоглобина, эритроцитарных индексов (MCV, MCH) при отсутствии формальных признаков анемии. **Результаты.** Еще до развития лабораторно установленной анемии в показателях гемоглобина ретикулоцитов, эритроцитарных индексов и общего гемоглобина прослеживаются признаки расстройств кроветворения, что позволяет предполагать ту или иную патологию созревания эритроцитарного ростка. В значениях этих параметров просматриваются особенности разных типов анемий — макроцитарной гиперхромной и микроцитарной гипохромной. **Заключение.** Отклонения гемоглобина ретикулоцитов и дельты гемоглобина от референсных интервалов при физиологических значениях гемоглобина могут иметь самостоятельное диагностическое значение. Целесообразно поставить вопрос о возможности ранней диагностики анемий на основании этих показателей общего анализа крови, которые в настоящее время рассматриваются как второстепенные по отношению к изменениям концентрации общего гемоглобина.

Ключевые слова: анемии; гемоглобин ретикулоцитов; дельта гемоглобина; эритроцитарные индексы; общий (клинический) анализ крови.

Для цитирования: Теряева Н.Б., Кван О.К., Данилов Г.В., Струнина Ю.В. Ранние признаки патологии эритропоэза в общем анализе крови в отсутствие анемии. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):92–100.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-92-100>

Для корреспонденции: Теряева Надежда Борисовна — e-mail: nteryaeva@nsi.ru

Nadezhda B. Teryaeva, Oksana K. Kvan, Gleb V. Danilov, Yulia V. Strunina

EARLY SIGNS OF ERYTHROPOIESIS PATHOLOGY IN COMPLETE BLOOD COUNT IN THE ABSENCE OF ANEMIA

National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Objective of the Study. To evaluate the possibility of identifying a tendency towards the development of hematopoietic disorders and preliminary assessment of their etiology before establishing anemia based on traditional criteria: in the absence of the main criterion for anemia — decreased concentration of total hemoglobin — identify and compare signs of erythropoiesis pathology in the values of other indicators from the complete blood count. **Material and methods.** A retrospective observational single-center cross-sectional study of erythropoiesis efficiency indicators based on complete blood count results in a population of neurosurgical patients. The values of reticulocyte hemoglobin, delta hemoglobin, and erythrocyte indices (MCV, MCH) were assessed in the absence of formal signs of anemia. **Results.** Even before the development of laboratory-confirmed anemia, signs of hematopoietic disorders can be traced in the values of reticulocyte hemoglobin, erythrocyte indices, and total hemoglobin, suggesting some pathology in the maturation of the erythroid lineage. The values of these parameters reveal characteristics of different types of anemia — macrocytic hyperchromic and microcytic hypochromic. **Conclusion.** Deviations in reticulocyte hemoglobin and delta hemoglobin from reference intervals at physiological hemoglobin levels may have independent diagnostic significance. It is reasonable to consider the possibility of early diagnosis of anemias based on these indicators from the complete blood count, which are currently regarded as secondary relative to changes in total hemoglobin concentration.

Keywords: anemias; reticulocyte hemoglobin; delta hemoglobin; erythrocyte indices; complete (clinical) blood count.

For citation: Teryaeva N.B., Kvan O.K., Danilov G.V., Strunina Yu.V. Early signs of impaired erythrocyte maturation provided in a complete blood count in the absence of anemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):92–100.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-92-100>

For correspondence: Nadezhda B. Teryaeva — e-mail: NTeryaeva@nsi.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.04.2024
Accepted 17.09.2024

Ранняя диагностика и профилактика послеоперационных осложнений была и остается одной из самых актуальных проблем в хирургии. Разработка новых хирургических подходов, внедрение современных технологий, совершенствование анестезиологического и реанимационного обеспечения значительно снижают травматичность операций, повышают общую эффективность лечения, позволяя решать все более сложные хирургические задачи. При этом снижается число осложнений, зависящих от тактики оперативного вмешательства. Вместе с тем, осложнения, зависящие от состояния самого пациента, могут по-прежнему значительно утяжелять течение послеоперационного периода, повышая вероятность неблагоприятных исходов. От таких осложнений несвободны и вмешательства, проводимые с использованием самых современных и высокотехнологичных подходов к оказанию хирургической помощи.

Среди таких осложнений проблемы, связанные с периперационной анемией, одни из самых распространенных. Известно, что вероятность развития анемий у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство, выше, чем в целом по популяции. В свою очередь, анемии, не скорректированные вовремя, становятся источником тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, замыкая таким образом своего рода порочный круг [1–5].

Выявление и лечение анемий на дооперационном этапе, как это рекомендует концепция «менеджмента крови», убедительно продемонстрировало клиническую целесообразность и экономическую эффективность такого подхода [3, 6–10]. Хороший терапевтический эффект на догоспитальном этапе при выявлении соответствующих показаний продемонстрировали высокодозные препараты железа, о чем свидетельствуют клинические исследования в разных сферах хирургии [3, 11, 12]. Вместе с тем неоправданное применение таких препаратов на фоне нарушения эритропоэза может повлечь за собой вторичную перегрузку железом с развитием цитотоксических эффектов, способных усугубить любую патологию [13–14]. Таким образом, важно не только раннее выявление, но и быстрое установление причины анемии [3]. Современные гематологические анализаторы предоставляют для этого достаточно широкие возможности: значительный спектр дифференциально-диагностических параметров позволяет описать эритропоэз с разных точек зрения. Традиционные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) характеризуют состояние зрелых эритроцитов, но из-за большой продолжительности жизни последних могут не отражать ситуацию на момент исследования. Качество актуального гемопоэза в течение последних 2–3 сут. отражает гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He) и связанный с ним расчетный показатель дельта гемоглобина (Delta-He) [15–17]. Последний представляет разницу между гемоглобином ретикулоцитов и зрелых эритроцитов. Эти показатели, интегрируя разнообразные воздействия на качество эритропоэза, мо-

гут отражать самые ранние и наиболее актуальные его изменения, включая гомеостатические реакции [15–17]. На практике однако они используются нечасто и, как правило, в качестве вспомогательных маркеров анемий, уже установленных или предполагаемых с высокой долей вероятности согласно традиционным критериям [3, 18], преимущественно — железодефицитных [2, 3, 16, 19]. Складывается впечатление, что диагностический потенциал гемоглобина ретикулоцитов и сопряженных показателей еще не раскрыт в полной мере.

В связи с этим цель исследования состояла в том, чтобы понять, возможно ли, опираясь на эти показатели, выявлять и оценивать расстройства эритропоэза на самых ранних его этапах прежде установления анемии по традиционным критериям [18]. Ставилась задача выявить и сопоставить между собой признаки анемий по значениям показателей общего анализа крови (ОАК) при отсутствии их главного критерия — снижения концентрации общего гемоглобина (Hb).

Материал и методы

Ретроспективно оценивались результаты ОАК, взятых на этапе госпитализации (однократно для каждого пациента) для хирургического лечения в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Критерием включения в исследование явилось отсутствие анемии на момент обследования (значения общего гемоглобина для женщин — выше 120 г/л, для мужчин — выше 130 г/л) [3, 18], образцы для исследования были взяты до проведения любых диагностических и лечебных мероприятий. В исследование были включены пациенты нейрохирургического профиля разных нозологий: с новообразованиями головного мозга (глиомами, менингиомами, невриномами, метастатическими поражениями), травматическими повреждениями головного и спинного мозга, стенозами позвоночного канала и аномалиями сосудов головного мозга. Проанализированы 8492 результата ОАК, среди них 3815 анализов мужчин и 4677 женщин. Возраст пациентов варьировал от 14 до 90 лет, в среднем составил $48,6 \pm 16,3$ года. ОАК выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex-XN-1000 с оптическим определением Ret-He и расчетом Delta-He.

В ходе анализа результатов использован графический алгоритм Hema-Plot, согласно которому для анемий разной природы в значениях Ret-He и Delta-He характерны отклонения от референсных интервалов (РИ) в большую или меньшую сторону [17]. По аналогии с использованием Hema-Plot в нашем исследовании весь массив данных и был разделен на 9 подмножеств в соответствии с разными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He (рис. 1). В наименовании групп были приняты следующие обозначения: R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — Delta-He, H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Соответственно группы с относительно высоким Ret-He обозначались как HR, с относительно низким — как LR; NR — при Ret-He в пределах референсных значений. Аналогично

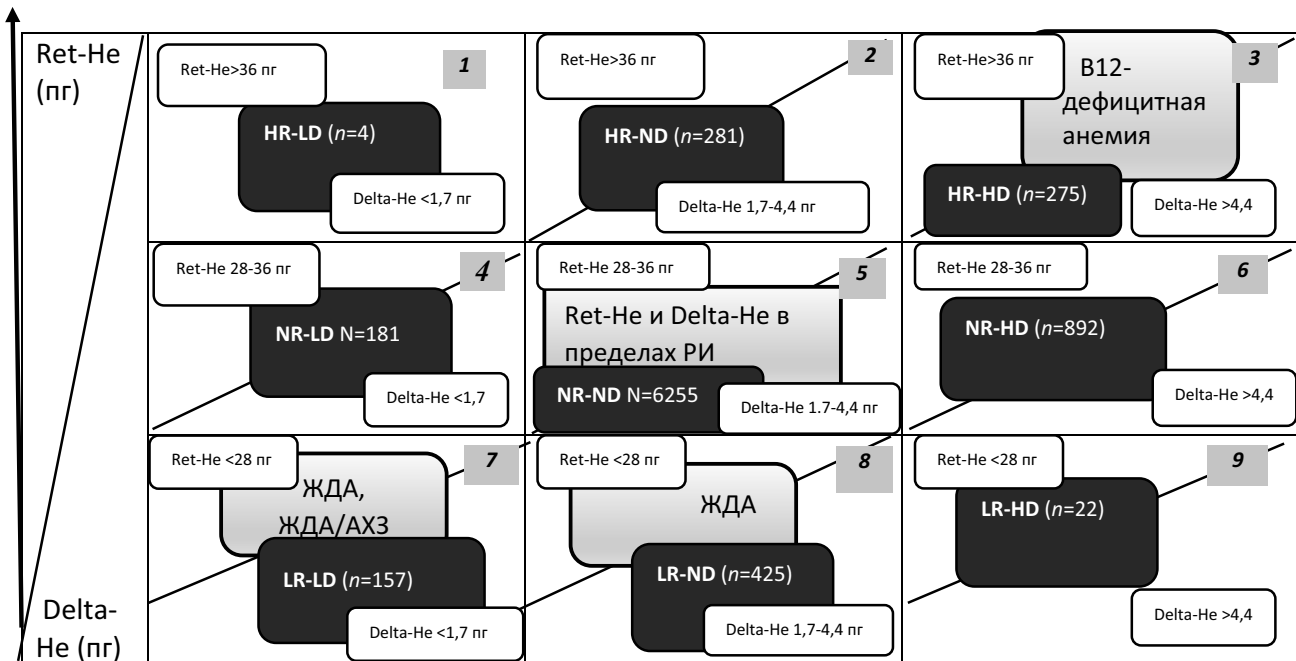


Рис. 1. Различные сочетания отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений на диаграмме Hema-Plot (объяснения в тексте). Delta-He представлены на оси X, Ret-He — на оси Y:

Подписи внутри квадратов означают: черным на зеленом фоне — порядковый номер квадрата на диаграмме дифференциальной диагностики анемий (Wiemann), черным на голубом фоне — анемии разного генеза в исследовании Wiemann, белым на синем фоне — различные сочетания отклонений значений Ret-He и Delta-He от РИ в нашем исследовании

Fig. 1. Different deviations from the reference values in the diagnostic plot (HemaPlot) (explanations are in the text). Ret-He levels are represented on the y-axis and Delta-He levels on the x-axis:

Signs in squares are: black on green background — the number of the bay in “HemaPlot” (Wiemann), black on blue background — various types of disease-specific anemias (Wiemann), white on blue background — different combinations of deviations in Ret-He and Delta-He values in our study

для Delta-He: HD — высокие значения, LD — низкие значения, ND — в пределах РИ.

В сформированных таким образом группах сравнивались абсолютные значения следующих параметров: Hb, Ret-He, Delta-He, MCV, MCH. Референсные интервалы для показателей составляли: Ret-He — 28–36 пг, Delta-He — 1,7–4,4 пг, MCV — 82–98 фл, MCH — 26,7–33,0 пг.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью языка статистического программирования R (версия 4.2.1) в интегрированной среде разработки RStudio Server (версия 1.3.1093). Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро–Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных проводили с помощью метода Манна–Уитни. Результаты представлены в виде диаграмм размаха, нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов при физиологических значениях общего гемоглобина значения Ret-He и Delta-He не выходили за рамки соответствующих РИ. Таких пациентов в нашем исследовании было 6255 (73,7%), далее эта группа обозначена как NR-ND. Отклонения в значениях Ret-He и Delta-He (по одному из них или обоим показателям) в большую или меньшую сторону наблюдались у 2237 (26,3%) пациентов. Количество пациентов в каж-

дой из 9 групп, сформированных в зависимости от сочетания отклонений в значениях Ret-He и Delta-He, приводится в таблице.

Наиболее распространенными были отклонения значений Delta-He в большую сторону от верхнего предела референсного диапазона при неизменном Ret-He (группа обозначена как NR-HD) — 892 (10,5%) от всех обследованных пациентов. Вторыми по частоте встречаемости были отклонения в значениях Ret-He в сторону меньших значений при неизменном Delta-He — 425 (5,0%). Разнонаправленные отклонения в значениях Ret-He и Delta-He (HR-LD и LR-HD) представлены минимальным числом случаев (4 и 22 соответственно — 0,0 и 0,3%).

Во всех группах отличия в значениях Ret-He и Delta-He от аналогичных значений в группе NR-ND (Ret-He и Delta-He — в пределах РИ) были статистически значимы при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (рис. 2 и 3).

Между группами наблюдались также различия в абсолютных значениях концентраций Hb. Так, в группах с относительно высоким гемоглобином эритроцитов (HR) относительно высокой была и общая концентрация Hb (рис. 4.). Значения Delta-He при этом могли быть высокими, низкими или в пределах референсных значений; статистически значимые отличия от группы NR-ND в группах HR-HD ($p < 0,002$) и HR-ND ($p < 0,001$).

В группах с низким гемоглобином ретикулоцитов (LR) относительно низкой была и концентрация общего гемоглобина, Delta-He при этом могла быть высокой,

Частота отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных интервалов при физиологических значениях HB
The frequency of deviations in the values of Ret-He and Delta-He from the reference intervals for physiological values of HB

№ п/п	Группа	Группа на диаграмме Wiemann*	Количество пациентов в группах	
			n	%
1	NR-ND	5	6255	73,7
2	NR-HD	6	892	10,5
3	NR-LD	4	181	2,1
4	HR-HD	3	275	3,2
5	HR-LD	1	4	0,05
6	HR-ND	2	281	3,3
7	LR-HD	9	22	0,3
8	LR-LD	7	157	1,85
9	LR-ND	8	425	5,0

Примечание: R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — Delta-He, H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. (*группа на диаграмме Wiemann — см. рис. 1).

Note: R — reticulocyte hemoglobin (Ret-He), D — Delta-He, H — values above reference intervals, L — below reference intervals, N — within reference intervals. (*group on the Wiemann diagram — see Fig. 1).

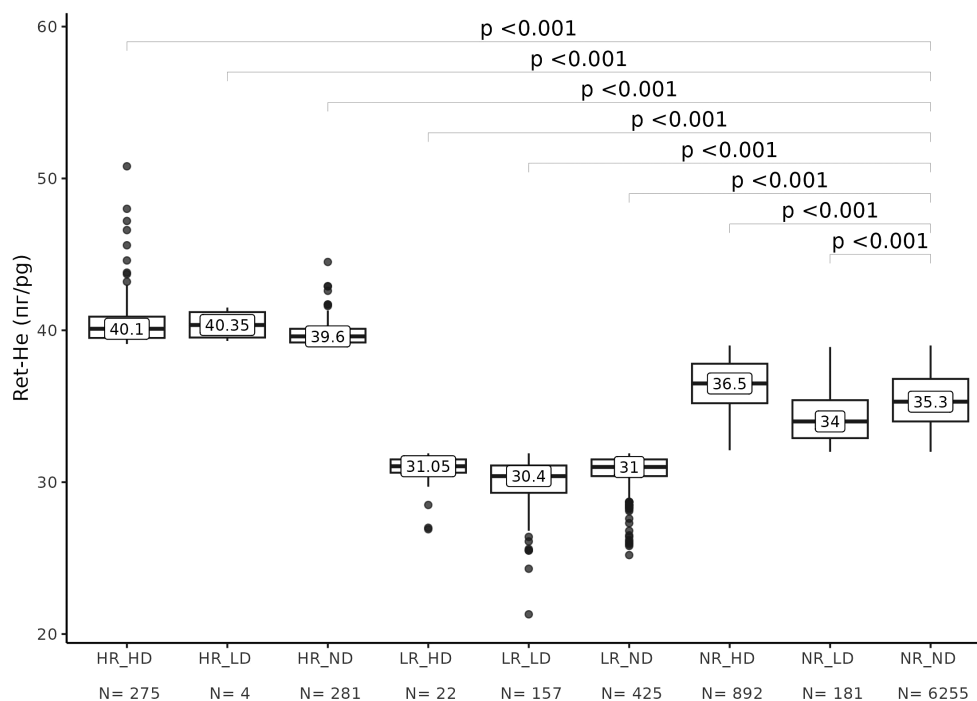


Рис. 2. Абсолютные значения Ret-He (пг) в группах с различными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 2. Reticulocyte hemoglobin content (pg) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

низкой или в пределах референсных значений (LR-ND, LR-HD, LR-ND) статистически значимо при $p < 0,001$ для групп LR-LD и LR-ND, при $p < 0,01$ для LR-HD. Для групп, в которых Ret-He был в пределах РИ, значения HB повторяли различия между группами в значениях Delta-He: в группе NR-HD гемоглобин оказывался относительно высоким ($p < 0,001$), а в группе NR-LD — низким ($p < 0,001$) при сравнении с NR-ND.

Для групп с относительно высоким Ret-He (HR-HD, HR-LD, HR-ND) характерны относительно высокие значения MCV, MCH (рис. 5 и 6). Группы с относительно низким Ret-He (LR-ND, LR-HD, LR-ND) при сравнении с NR-HD показали относительно низкие значения. В группах, в которых Ret-He находятся в пределах РИ, возможны варианты сочетания относительно высоких значений HB с относительно низкими MCV, MCH

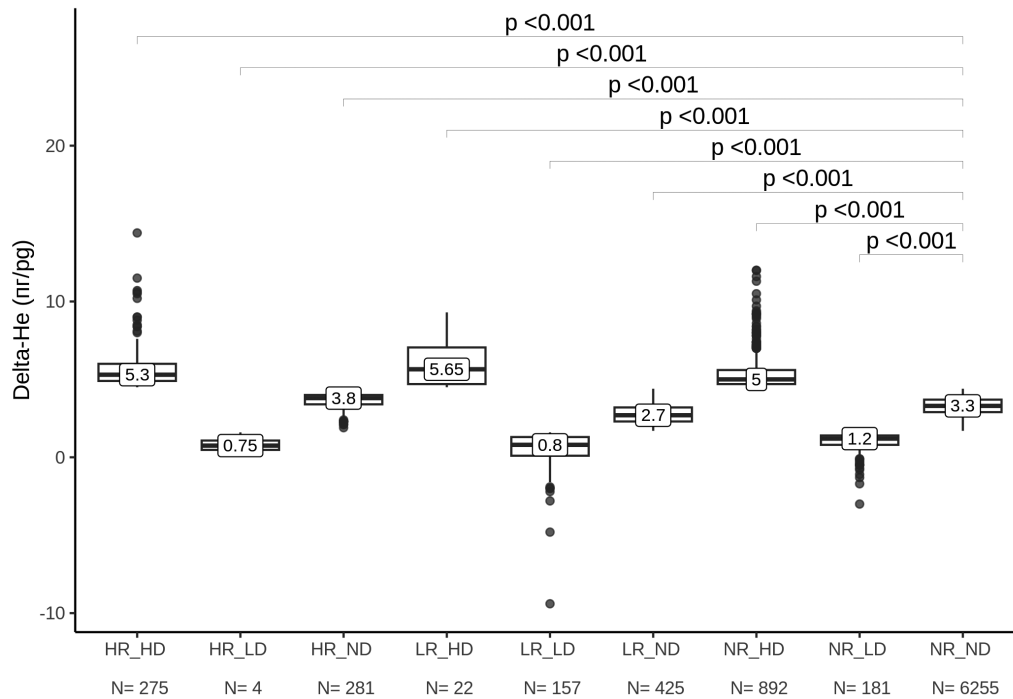


Рис. 3. Абсолютные значения Delta-He (ng) в группах с различными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 3. Delta-He values (ng) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

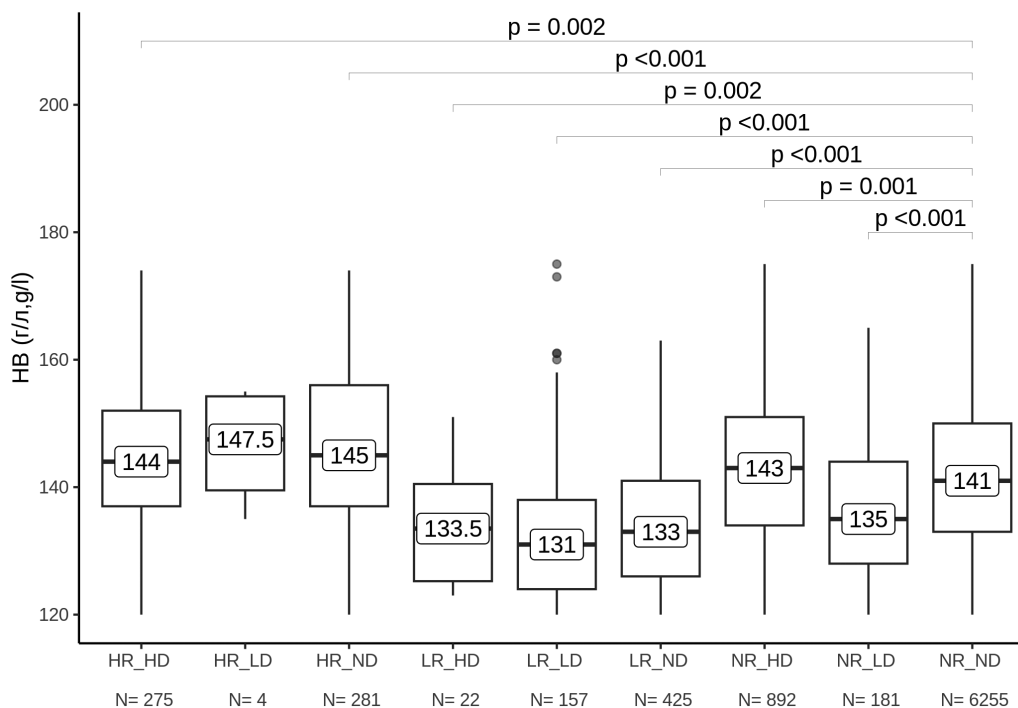


Рис. 4. Концентрация гемоглобина (г/л) при различных сочетаниях отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 4. Hemoglobin concentration (g/l) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

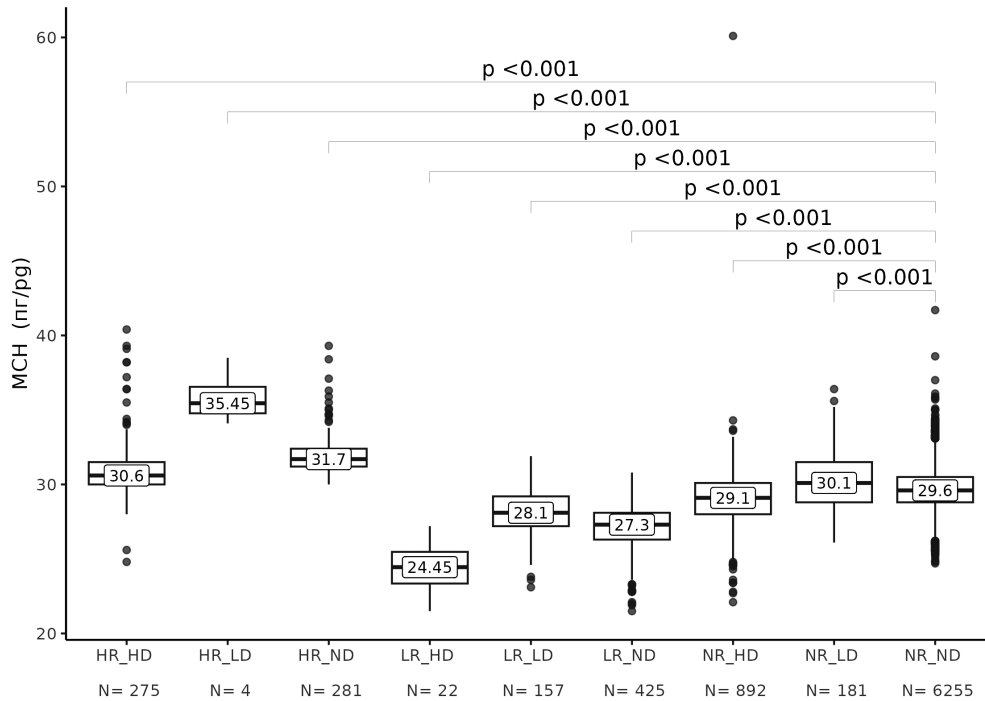


Рис. 5. Значения MCH (пг) при различных сочетаниях отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 5. MCH (pg) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

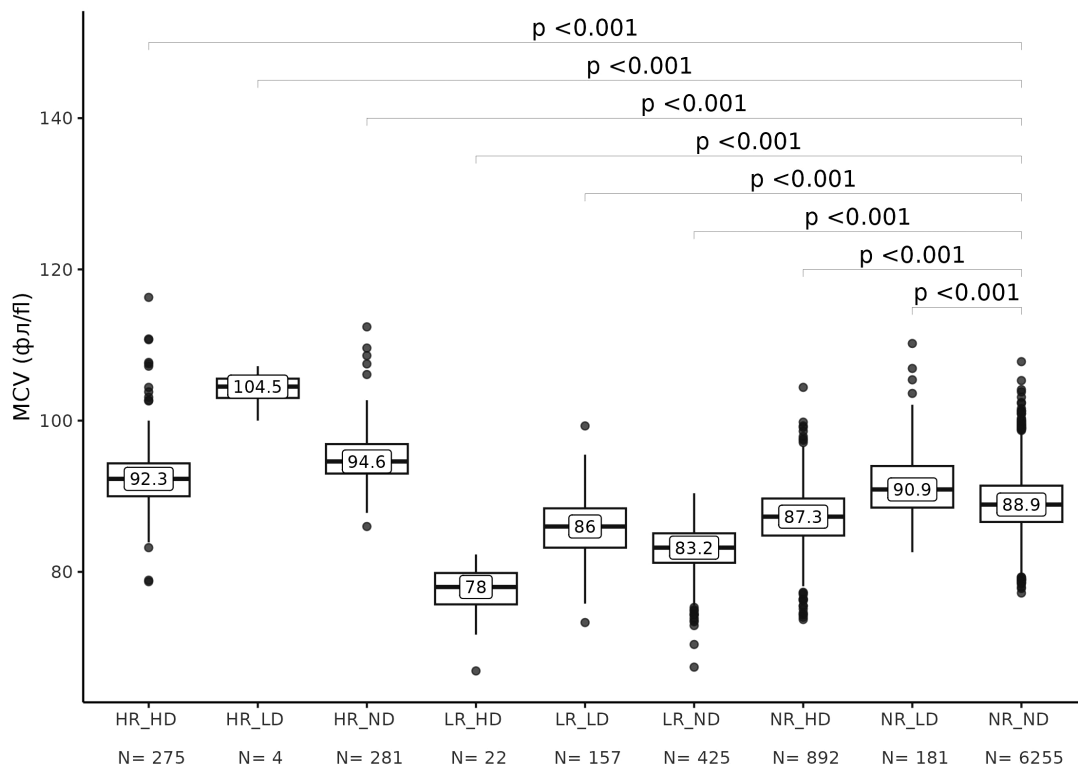


Рис. 6. Значения MCV (фл) при различных сочетаниях отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 6. MCV (fl) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

(NR-HD) или относительно низкого НВ с относительно высокими MCV и MCH (NR-LD). Все отличия от значений в группе NR-ND статистически значимы при $p < 0,001$.

Обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, на этапе госпитализации имели значения концентрации НВ в пределах РИ, в таких случаях значения других показателей, имеющих отношение к эритроцитарному росту, обычно уже не рассматриваются. Наши данные показывают, что при физиологических значениях концентрации НВ значения Ret-He и Delta-He далеко не всегда регистрируются в пределах, соответствующих РИ. Такие же отклонения Ret-He и Delta-He от РИ были выявлены в оригинальном исследовании Wiemann [17], при этом показано, что составленный на их основании графический алгоритм Hema-Plot может быть использован для дифференциальной диагностики анемий разной природы. Таким образом, есть основания предполагать, что данные, формально не попадающие под критерии анемии, могут быть проанализированы с применением этого алгоритма (см. рис. 1).

Интересно распределение обследованных пациентов в поле диаграммы. У большинства пациентов, имевших при госпитализации НВ в пределах РИ (6255 (73,7%) чел.), значения Ret-He и Delta-He также находились в пределах РИ (NR-ND, квадрат 5 на рис. 1). Сочетания HR-LD и LR-HD (квадраты 1 и 9) представляют собой крайне редкие варианты — 4 и 22 из 8492 (0,05 и 0,26%, соответственно). В исследовании Wiemann и соавт. [17] эти квадраты также оставались пустыми. Не нашли прикладного значения в этом исследовании квадраты 2 и 6, а квадрат 4 соответствовал значениям новорожденных. В нашем случае сочетаний Ret-He и Delta-He, отвечающих квадратам 2, 4, 6, было значительное число (согласно дизайну исследования — только взрослые). Привлекают внимание 892 (10,5%) сочетания NR-HD (квадрат 6) (см. рис. 1). При этом следует отметить, что согласно рекомендации производителя анализатора Sysmex XN-10000 в качестве верхнего предела РИ мы использовали значение 4,4 пг, в то время как в упомянутом исследовании [17] использовалось значение 8 пг. Нижние же пределы РИ различались незначительно — 1,7 и 2,0 пг соответственно. Таким образом, часть выборки NR-HD, имеющая Delta-He в интервале от 4,4 до 8, может принадлежать к группе NR-ND.

Значения концентрации НВ в пределах РИ традиционно интерпретируются как отсутствие патологии [3, 18]. В таких случаях не принято анализировать значения других показателей, характеризующих качество эритропоэза. Вместе с тем, по смыслу параметры Ret-He и Delta-He — при сравнении с общим НВ — более динамичны и актуальны; логично предположить, что именно они могут отражать самые ранние расстройства эритропоэза. В нашем случае не было возможности сопоставить эти изменения с биохимическими маркерами расстройств кроветворения: соответствующие исследования на момент госпитализации не проводились, по-

скольку предоперационный скрининг ОАК не выявил патологии. По этой причине мы попытались найти соответствия между выявленными изменениями Ret-He/Delta-He и признаками анемий разного происхождения, заключенными в самих ОАК. На расстройства эритропоэза разной природы могут указывать классические эритроцитарные индексы MCV/MCH [2, 3, 16], также возможно изменение концентрации общего НВ, даже если его значения формально остаются в пределах РИ. Представлялось целесообразным проследить, насколько значения этих показателей могли бы свидетельствовать в пользу различий между группами, сформированными согласно алгоритму HemaPlot, который сам по себе направлен на дифференциальную диагностику расстройств эритропоэза.

Группы с разными сочетаниями Ret-He и Delta-He различаются в абсолютных значениях общего НВ. Качественно эти различия отражают отклонения Ret-He в большую или меньшую сторону от физиологического диапазона. Так, во всех группах, в которых значения Ret-He превышали верхний предел РИ (HR-HD, HR-LD, HR-ND), относительно высоким (в пределах РИ) оказывался и общий НВ. В группах со сниженным Ret-He (относительно нижнего предела РИ) — LR-LD, LR-ND, LR-HD — НВ также оказывался относительно низким (см. рис. 4). Далее, различия между группами в зависимости от концентрации Ret-He наблюдались и в значениях MCV и MCH: высоким Ret-He соответствовали относительно высокие значения MCV и MCH, низким Ret-He — относительно низкие (см. рис. 5 и 6). Таким образом в пределах выборки с НВ в рамках РИ формируются подмножества, достоверно различающиеся значениями показателей, отражающих формирование эритроцитарного роста, при этом в качестве ключевого показателя, определяющего направленность различий, может, по-видимому, рассматриваться Ret-He. Остаются вопросы относительно соответствия между группами NR-ND и NR-HD. С одной стороны, значимые различия по критерию Манна–Уитни свидетельствуют, что эти группы не извлечены из одной и той же совокупности, с другой стороны, близость медиан НВ, MCV и MCH в группах NR-ND и NR-HD (рис. 4–6) согласуется с предположением о частичном пересечении этих двух выборок в интервале значений Delta-He от 4,4 до 8.

Квадрат 3 в исследовании [17] соответствует V_{12} -дефицитной анемии. В нашем исследовании группа HR-HD находит соответствие с V_{12} -дефицитной анемией не только наличием значений Ret-He и Delta-He в том же квадрате, но и относительно высокими значениями MCV и MCH (см. рис. 5, 6), характерными для гиперхромной анемии [20, 21]. В то же время значения НВ в этой группе значимо выше, чем в группе NR-ND (рис. 4). Не исключено, что на начальных этапах так может проявляться мегалобластное кроветворение. В нашем исследовании такие же признаки характерны не только для квадрата 3 (HR-HD), как при установленных анемиях, но для квадратов 1 и 2 (HR-LD, HR-ND). Учитывая, что V_{12} - и фолатдефицитные анемии считаются у онкологиче-

ческих пациентов относительно редким явлением [7], состав этих подгрупп требует дальнейшего анализа.

Квадраты 7 и 8 на HemaPlot соответствуют железодефицитной анемии, кроме того в квадрате 7 оказываются носители анемий хронических заболеваний (АХЗ) [17]. В нашем исследовании в группах, отвечающих соответствующим квадратам, отклонения от РИ в значениях Ret-He, значения MCV/MCH и концентрация самого НВ также не противоречат гипохромной микроцитарной анемии — медианы значений всех этих параметров значимо ниже, чем в группе NR-ND (см. рис. 4–6).

В целом складывается впечатление, что подходы к оценке патологии эритрогенеза на основе показателей ОАК применимы к пациентам с неизменным НВ. При этом признаки расстройств эритрогенеза разной этиологии, выявляемые за счет разных подходов (Ret-He/Delta-He и значения эритроцитарных индексов) совпадают или как минимум не противоречат друг другу. Видимо, использование диаграммы HemaPlot открывает возможность не просто раннего выявления анемий, но и предварительной оценки их этиологии, в том числе — распределения пациентов по признаку истинного и перераспределительного дефицита железа. Провоспалительный статус онкологических пациентов (в нашем исследовании), как и многих пациентов, требующих стационарного хирургического лечения, в значительной мере предрасполагает к нарушению метаболизма железа по перераспределительному типу [1, 3, 7, 17, 22–24]. Соответственно раннее выявление истинного железодефицита с возможностью своевременной его коррекции представляется чрезвычайно важным. Внедрение в практику алгоритма HemaPlot, возможно, позволило бы решать эти задачи на основании только ОАК, без привлечения дополнительных методов исследования.

В таких случаях актуальным может стать вопрос выявления носителей гемоглинопатий (прежде всего бета-талассемии, которым, как и при АХЗ, назначение железа не показано) среди пациентов, склонных к развитию микроцитарных гипохромных анемий. Однако этот вопрос на ранних этапах диагностики может решаться путем оценки эритроцитарных индексов, используемых для скрининга гемоглинопатий [25–26]. Индексы могут рассчитываться автоматически, например, с помощью лабораторной информационной системы.

Заключение

Наши данные показывают, что еще до развития лабораторно установленной анемии, при НВ в пределах РИ, в значениях как самого НВ, так и Ret-He, Delta-He и эритроцитарных индексов прослеживаются признаки, позволяющие предполагать ту или иную патологию созревания эритроцитарного ростка. В значениях этих параметров просматриваются особенности разных типов анемий — макроцитарной гиперхромной и микроцитарной гипохромной. Логика отклонения этих показателей от РИ в разных сочетаниях в представленных нами данных в целом перекликается с той, что предлагает диаграмма дифференциальной диагностики ане-

мий HemaPlot, хотя имеет свои особенности. В рамках этой логики становится возможным раннее выявление склонных к развитию анемии пациентов и даже предварительная оценка этиологии анемии при неизмененных еще значениях общего гемоглобина. Отклонения Ret-He и Delta-He от РИ при физиологических значениях НВ могут иметь таким образом самостоятельное диагностическое значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br. J. Anaesth.* 2011;106:13–22. DOI: 10.1093/bja/aeq361
2. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., Doll D., Hagemann O., Zimmermann M., Luedi M. 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
3. Warner M.A., Shore-Lesserson L., Shander A., et al. Perioperative anemia: prevention, diagnosis, and management throughout the spectrum of perioperative care. *Anesth. Analg.* 2020;130(5):1364–1380. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004727
4. Диагностика и лечение периоперационной анемии и дефицита железа у хирургических пациентов: методическое руководство. Коллектив авторов; ред. акад. РАН В.Н. Серов. Чебоксары. ИД «Среда». 2021:60. [Diagnosis and treatment of perioperative anemia and iron deficiency in surgical patients: a methodological guide. The team of authors; ed. akad. RAS V.N. Serov. Cheboksary. Publishing house “Sreda”. 2021:60. (In Russian)].
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.08.2021 №884н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при анемии, обусловленной злокачественными новообразованиями (диагностика и лечение)». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 08/27/2021 No. 884n “On approval of the standard of medical care for adults with anemia caused by malignant neoplasms (diagnosis and treatment)”]. (In Russian)].
6. Leahy M. F., Hofmann A., Towler S., Trentino K. M., Burrows S.A., Swain S.G. et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347–1358. DOI: 10.1111/trf.14006
7. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2018;4:iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
8. Muñoz M., Acheson A.G., Bisbe E. et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418–1431. DOI: 10.1111/anae.14358
9. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E., Trentino K.M., Lee Vernich L., Füllenbach C. et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2019;269(5):794–804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095
10. Meybohm P., Neef V., Westphal S., et al. Preoperative iron deficiency with/without anemia—an underestimated risk factor? *Chirurg.* 2020;91(2):109–114. DOI: 10.1007/s00104-019-01037-1
11. Calleja J.L., Delgado S., del Val A., Hervás A., Larraona J.L., Terán A., Cucala M., Mearin F. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016;31:543–551. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x
12. Bernd F., Palm P., Weber I., Hodyl N.A., Singh R., Murphy E.M. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized

- controlled trial. *Ann. Surg.* 267.2(2018):e39–e40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001646
13. Gupta R., Musallam K.M., Taher A.T., Stefano Rivellaa S. Ineffective erythropoiesis, anemia and iron overload. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018;32(2):213–221. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.11.009
 14. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. 2018. [Iron overload: diagnosis and treatment. *National clinical guidelines*. 2018. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2018_god/?page=2
 15. Danielson K., Beshara S., Qureshi A., Heimbürger O., Lindholm B., Hansson M. et al. Delta-He: a novel marker of inflammation predicting mortality and ESA response in peritoneal dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2014;7(3):275–281. DOI: 10.1093/ckj/sfu038
 16. Schoorl M., Schoorl 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. Weimann A., Cremer M., Hernaiz-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):667–677. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150830
 18. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva. 2011. [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
 19. Пшеничная К.И., Ивашкина Т.М., Зайдина М.В. Определение гемоглобина ретикулоцитов – современный подход к диагностике железодефицитных состояний у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):32–35. [Pshenichnaya K.I., Ivashkina T.M., Zaidina M.V. Determination of hemoglobin in reticulocytes is a modern approach to the diagnosis of iron deficiency in children. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):32–35. (In Russian)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-32-35
 20. Green R., Miller J.W. Vitamin B₁₂ deficiency. *Vitamins and Hormone*. 2022;119:405–439. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.02.003
 21. Zwahlen D. Anemia: Macrocytic Anemia. *FP Essent.* 2023;530:17–21. PMID: 37390397.
 22. de Mast Q., van Dongen-Lases E.C., Swinkels D.W., Nieman A.-E., Meta Roestenberg M., Druihe P. 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
 23. Pagani A., Nail A., Silvestri L., Camaschella C. Hepcidin and anemia: a tight relationship. *Front Physiol.* 2019;10:1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>.
 24. 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. [Teryaeva N.B., Kvan O.K., Gadzhieva O.A., Bashiryán B.A. Dynamic control of laboratory parameters in the correction of iron deficiency conditions in neurosurgical patients. *Hematology and transfusiology*. 2022;67(4):500–509. (In Russian)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-500-509
 25. Bordbar E., Taghipour M., Zucconi B.E. Reliability of different RBC indices and formulas in discriminating between β -thalassemia minor and other microcytic hypochromic cases. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015;7(1):e2015022. DOI: 10.4084/MJHID.2015.022
 26. Маркелова У.А., Плясунова С.А. Оценка информативности расчетных эритроцитарных индексов при первичной диагностике талассемий. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):36–40. [Markelova U.A., Plyasunova S.A. Evaluation of the informative value of calculated erythrocyte indices in the primary diagnosis of thalassemia. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):36–40. (In Russian)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-36-40

Поступила 26.04.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Теряева Надежда Борисовна — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Кван Оксана Климентьевна — заведующая отделением клинической и производственной трансфузиологии, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Данилов Глеб Валерьевич — канд. мед. наук, ученый секретарь, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Струнина Юлия Владимировна — ведущий инженер, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5010-6661>

Information about the authors

Nadezhda B. Teryaeva — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Oksana K. Kvan — Head of the Department of Clinical and Industrial Transfusiology, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Gleb V. Danilov — Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Yulia V. Strunina — Senior Engineer, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0001-5010-6661>