

## Оценка железодефицитного статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с использованием индексированных показателей

Н.В. Строгая, Е.С. Зайцева, Е.С. Тарасова

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

## Assessment of iron deficiency status in patients with juvenile idiopathic arthritis using indexed indicators

N.V. Strogaya, E.S. Zaitseva, E.S. Tarasova

Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

### Аннотация

В статье представлены результаты исследования индексированных показателей эритропоэза у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

*Цель исследования:* изучение обмена железа у пациентов с ЮИА с использованием современных расчётных эритроцитарных показателей.

*Материал и методы:* исследование было проведено среди 100 пациентов с ЮИА и 30 практически здоровых детей. *Результаты.* Исходя из полученных результатов, в исследуемой группе и группе сравнения оба исследуемых показателя имели статистически достоверные различия. Наличие заболевания оказывало влияние на значение Microcytic Anemia factor (MAF) (H=7,4) и Low Hemoglobin density (LHD)% (H=8,58). По результатам проведённого ROC-анализа MAF обладает более выраженными преимуществами для выявления нарушений в обмене железа по сравнению с LHD%.

*Заключение.* Расчётные показатели MAF и LHD% характеризуют изменение эритроцитов по размеру и снижению содержания гемоглобина. Расчёт значений MAF и LHD% позволяет выявить дефицит железа вне зависимости от наличия активности заболевания.

### Ключевые слова

Ювенильный идиопатический артрит, ретикулоциты, эритроциты, анемия, эритроцитарные индексы.

### Введение

Диагностика дефицита железа имеет сложности у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), так как на большинство по-

### Summary

The article presents the results of a study of indexed indicators of erythropoiesis in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

*The aim of the study* was to examine iron metabolism in patients with JIA using modern calculated erythrocyte parameters.

*Material and methods:* the study of the state of iron metabolism using calculated indicators was carried out among 100 patients with JIA and 30 practically healthy children.

*Results.* Based on the results obtained, in the study group and the comparison group, both studied indicators had statistically significant differences. The presence of the disease influenced the value of both MAF (H=7.4) and LHD% (H=8.58). According to the results of the ROC analysis, MAF has more pronounced advantages compared to LHD for detecting disorders in iron metabolism at the level of assessing erythrocyte parameters in patients with JIA, which can be useful in diagnostics.

*Conclusion.* The calculated MAF and LHD indicators characterize the change in size of erythrocytes and the decrease in hemoglobin content in the cell. The calculation of MAF and LHD values allows to detect iron deficiency regardless of the presence of disease activity.

### Keywords

Juvenile idiopathic arthritis, reticulocytes, erythrocytes, anemia, erythrocyte indices.

казателей обмена железа влияет воспалительная реакция. По этой причине возник интерес к изучению параметров эритроцитарного и ретикулоцитарного рядов, которые могут помочь

в раннем выявлении дефицита железа без дополнительных финансовых затрат. В 2007 году R. Simon-Lopez и в 2010 году E. Urrechaga предложили расчётные индексы, характеризующие степень насыщения эритроцитов гемоглобином: фактор микроцитарной анемии (Microcytic Anemia factor, MAF), или объём-гемоглобиновый фактор, и показатель низкой чувствительности гемоглобина (Low Hemoglobin density, LHD%) [1, 2, 3]. Однако роль данных индексов в диагностике железодефицитных состояний у детей с воспалительными заболеваниями не исследована.

**Цель:** исследовать состояние обмена железа у пациентов с ЮИА с использованием современных эритроцитарных показателей – фактора микроцитарной анемии (Microcytic Anemia factor, MAF) и показателя низкой чувствительности гемоглобина (Low Hemoglobin density, LHD), а также оценить значимость данных показателей с целью выявления анемии у пациентов с ЮИА.

#### Материал и методы

Исследование проведено в период с февраля по июнь 2022 г. среди 100 детей с ЮИА, находившихся на лечении в кардиологическом отделении УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска. Из них 20 человек имели системную форму заболевания, 80 – суставную. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Согласно критериям ВОЗ, в группе исследования анемия была выявлена у 23% пациентов, в группе сравнения анемии выявлено не было. Всем пациентам проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-800i» (Япония) с определением эритроцитарных показателей. На основании полученных показателей эритроцитарного ряда производился расчёт указанных показателей.

Низкая чувствительность гемоглобина (LHD) – новый параметр, полученный из эритроцитарного показателя средней корпускулярной концентрации гемоглобина (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC), обнаружил клиническую эффективность в выявлении дефицита железа у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анемией вне зависимости от наличия воспаления [2]. MCHC является показателем доступности железа и его использования во внутриклеточном гемоглобине за предшествующие 90-120 дней. Увеличение данного показателя выше 5,5% свидетельствует о дефиците внутриклеточного гемоглобина и высоком содержании гипохромных эритроцитов [2]. LHD представлен расчётной формулой

от MCHC с использованием математического сигмоидального преобразования [2]:

$$LHD\% = 100 \sqrt{1 - \left[ \frac{1}{1 + e^{1,8(30 - MCHC)}} \right]}$$

MAF позволяет характеризовать как размер клеток, так и содержание гемоглобина. Преимуществом MAF является отсутствие зависимости от острофазовых воспалительных реакций. Таким образом, он может служить хорошей альтернативой биохимическим и/или иммунологическим показателям при данных реакциях [3]. MAF представляет собой математическую формулу, полученную из содержания гемоглобина (HGB) и среднего объёма эритроцитов (MCV):

$$MAF = \frac{HGB * MCV}{1000}$$

Референтное значение MAF находится в пределах 10,5-15,0. При значении фактора микроцитарной анемии менее 10,5 у пациента имеется дефицит железа. В случае если MAF находится в пределах значений выше 10,5, то это свидетельствует о наличии у пациента вторичной анемии на фоне воспалительного процесса или анемии хронических болезней.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью программы Statistica 13.0. Для сравнения двух независимых групп был использован U-критерий Манна-Уитни, для оценки нескольких независимых групп – H-критерий Краскелла-Уоллиса. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

ROC-анализ был проведён при помощи программы AtteStat (версия 13.1). В ходе анализа были определены показатели, с помощью которых выявлялась максимальная чувствительность и специфичность теста – площади под кривой (Area under curve, AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и отрезных значений (Cut Off).

#### Результаты исследования

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, между исследуемой группой и контрольной группой, показатели RDW-SD, MAF и LHD% имели статистически достоверные различия. При этом у 60% пациентов с ЮИА было зарегистрировано

снижение MAF менее 10,5, что свидетельствует о снижении содержания гемоглобина и изменении размера зрелых клеток в сторону уменьшения (микроцитоз). Увеличение LHD выше 5,5% было выявлено у 34% пациентов, что указывает на повышение числа гипохромных эритроцитов. Таким образом, используя MAF и LHD можно определить увеличение числа эритроцитов с меньшим размером, имеющих низкое содержание гемоглобина, при наличии воспалительного процесса.

Наличие заболевания оказывало влияние на значение MAF (H=7,4) и LHD% (H=8,58), а также на изменение ширины распределения эритроцитов (RDW-SD, H=9,0). При сравнении системной формы заболевания с группой практически здоровых детей также выявлены достоверные различия:  $p=0,02$  для MAF и для LHD%  $p=0,01$ . Аналогичная картина наблюдалась при сравнении

группы пациентов с суставной формой заболевания и группой сравнения:  $p=0,007$  и  $p=0,004$ . Различий в показателях при суставной и системной формах заболевания найдено не было. При этом системная форма характеризуется более высокими значениями LHD (4,68 [1,11; 6,71]%) по сравнению с суставной формой (2,98 [1,54; 6,13]%). В 40% случаев было выявлено снижение MAF до 10,5 и увеличение LHD% выше 5,5% в 30% случаев при системной форме заболевания. 15% пациентов имели изменения двух показателей одновременно. В то же время только у 29% пациентов, имеющих суставную форму заболевания, было повышение LHD, 35% пациентов имели снижение MAF, оба изменения показателей имели 16% пациентов.

Таким образом, MAF и LHD позволяют предварительно оценить изменение размера клеток и снижение содержания гемоглобина у пациентов,

Таблица 1. Исследуемые показатели у пациентов с ЮИА и группы сравнения, Ме (25; 75)

Показатели	Группа сравнения (n=30) 1	Дети с ЮИА (n=100) 2	Достоверность различий (U; p)
MCV, фл	82,3 (79,1; 86,0)	83,2 (78,6; 86,6)	1455,0; 0,8
MCH, пг	27,9 (27,0; 29,6)	28,2 (26,6; 29,3)	1400,0; 0,6
MCHC, г/дл	33,9 (33,3; 34,8)	33,5 (33,0; 34,5)	1260,5; 0,2
RDW-SD	38,2 (36,0; 40,2)	40,2 (37,8; 43,6)	969,5; 0,003*
MAF	11,66 (10,8; 12,3)	10,8 (9,8; 11,76)	1131,0; 0,01*
LHD%	1,39 (0,84; 2,99)	3,27 (1,33; 6,13)	1051,5; 0,004*

Примечание: \* – Статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ ; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – распределение эритроцитов по объему; MAF – Microcytic Anemia factor; LHD% – Low Hemoglobin density.

Таблица 2. Исследуемые показатели у пациентов с суставной и системной формами заболевания и группы сравнения, Ме (25; 75)

	Контрольная группа (n=30) 1	Форма идиопатического артрита		Влияние (H; p)	Достоверность различий (U; p)		
		Системная (n=20) 2	Суставная (n=80) 3		$U_{1-2}; p$	$U_{1-3}; p$	$U_{2-3}; p$
MCV, фл	82,3 (79,1; 86,0)	82,1 (77,3; 85,5)	83,2 (79,6; 86,7)	1,3; 0,5	233,5; 0,4	1148,5; 0,6	622,0; 0,3
MCH, пг	27,9 (27,0; 29,6)	27,2 (25,4; 29,3)	28,2 (27,1; 29,3)	2,9; 0,2	194,0; 0,1	1206,0; 0,9	565,0; 0,1
MCHC, г/дл	33,9 (33,3; 34,8)	33,4 (32,6; 34,7)	33,6 (33,0; 34,5)	2,8; 0,2	197,0; 0,1	1063,5; 0,3	618,5; 0,3
RDW-SD, фл	38,2 (36,0; 40,2)	40,5 (38,1; 48,5)	40,1 (37,8; 43,4)	9,0; 0,01*	166,5; 0,031	803,0; 0,0051	651,5; 0,1
MAF	11,66 (10,8; 12,3)	10,82 (10,1; 12,75)	10,79 (9,69; 11,54)	7,4; 0,02*	349,0; 0,041	839,0; 0,0071	667,0; 0,3
LHD%, %	1,39 (0,84; 2,99)	4,68 (1,11; 6,71)	2,98 (1,54; 6,13)	8,58; 0,01*	174,0; 0,02*	810,5; 0,004*	722,0; 0,5

Примечание: \* – Статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ ; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – распределение эритроцитов по объему; MAF – Microcytic Anemia factor; LHD% – Low Hemoglobin density.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа исследуемых и стандартных эритроцитарных показателей у пациентов с ЮИА

Параметры	Отрезные значения (Cut off)	Площадь под кривой (AUC)	95% доверительный интервал AUC	Чувствительность (Sensitivity)	Специфичность (Specify)	Достоверность различий (p)
MCV, фл	≤77,2	0,65	0,52-0,78	45,8	88,6	0,06
MCH, пг	≤25,2	0,70	0,57-0,83	37,5	94,3	0,02*
MCHC, г/дл	≤32,4	0,74	0,61-0,86	41,7	94,3	0,006*
RDW-SD	>38,5	0,56	0,5-0,69	83,0	37,1	0,27
MAF	≤10,2	0,94	0,87-0,99	95,8	81,4	<0,001*
LHD%, %	≥11,5	0,74	0,61-0,86	41,7	94,3	0,006*

Примечание: \* – Статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ ; MCV – средний объём эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – распределение эритроцитов по объёму; MAF – Microcytic Anemia factor; LHD% – Low Hemoglobin density.

имеющих воспалительное заболевание, независимо от активности процесса.

Далее проводился ROC-анализ исследуемых показателей и стандартных эритроцитарных показателей у пациентов с ЮИА.

Из представленных данных следует, что наибольшая чувствительность была выявлена у MAF,  $AUC=0,94 \pm 0,035$  (0,87-0,99),  $p < 0,001$ . В то время как наиболее высокой специфичностью (94,3%) обладали MCH ( $AUC=0,70 \pm 0,066$  [0,57-0,83],  $p=0,02$ ), MCHC ( $AUC=0,74 \pm 0,064$  [0,61-0,86],  $p=0,006$ ) и LHD% ( $AUC=0,74 \pm 0,064$  [0,61-0,86],  $p=0,006$ ).

### Выводы

1. Расчётные показатели MAF и LHD характеризуют изменение эритроцитов по размеру и снижению содержания гемоглобина в клетке.
2. Расчёт значений MAF и LHD позволяет выявить дефицит железа вне зависимости от наличия активности заболевания.
3. Чувствительность и специфичность MAF соответствуют стандартным эритроцитарным показателям и имеют преимущество по сравнению с LHD.

### Литература

1. Simon-Lopez R. Methods of detection of iron deficiency and hemochromatosis. US and worldwide patent, US patent US2006/037088, Non provisional patent, 2007.
2. Damodar S., Raghunath S.T., Murthy S. et al. Low hemoglobin density as a measure of iron status. Indian J

Hematol Blood Transfus. 2013; 29(2): 75-6. doi: 10.1007/s12288-012-0162-y

3. Urrechaga E. Microcytic Anemia factor (MAF) in the study of iron metabolism. International Society for Laboratory Hematology XXIII Congress; UK, Brighton, 2010.

### Сведения об авторах

Строгая Наталья Владимировна – аспирант 1-й кафедры детских болезней, Минск, Белорусский государственный медицинский университет, пр. Дзержинского, д. 83, e-mail: nata931994@gmail.com.

Зайцева Елена Семёновна – к.м.н., доцент 1-й кафедры детских болезней, Минск, Белорусский государственный медицинский университет, пр. Дзержинского, д. 83

Тарасова Ева Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, Минск, Белорусский государственный медицинский университет, пр. Дзержинского, д. 83.

Поступила 11.05.2023.