

## Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни

Е.А. Балашова<sup>1</sup>, Л.И. Мазур<sup>1</sup>, Н.П. Перстенева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный экономический университет», Самара, Россия

## Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to confirm iron deficiency in full-term infants

E.A. Balashova<sup>1</sup>, L.I. Mazur<sup>1</sup>, N.P. Persteneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State University of Economics, Samara, Russia

Диагностика железодефицитной анемии в амбулаторной педиатрической практике часто основана только на выявлении снижения уровня гемоглобина, а диагностика латентного дефицита железа в повседневной практике не проводится.

**Цель исследования.** Оценка диагностической ценности индексов эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах для установления дефицита железа у доношенных детей первого года жизни.

**Характеристика детей и методы исследования.** Проведено проспективное когортное диагностическое обследование здоровых доношенных детей в возрасте 6 и 12 мес в детских поликлиниках Самары и Тольятти. Лабораторное обследование включало общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, эритроцитарных индексов и эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He); определение содержания ферритина в сыворотке и С-реактивного белка. Диагностическую ценность количественных показателей определяли по величине AUC (area under the curve). Из анализа исключены дети с анемией без дефицита железа и дети, получавшие препараты железа в течение 1 мес, предшествующего лабораторному обследованию.

**Результаты.** В анализ включены 207 детей. При диагностике дефицита железа у детей наибольшая AUC обнаружена у показателя Ret-He: 0,747 [0,679; 0,816] в возрасте 6 мес и 0,790 [0,708; 0,871] в 12 мес. При железодефицитной анемии диагностическая ценность Ret-He была выше: AUC 0,826 [0,754; 0,898] в возрасте 6 мес и 0,865 [0,809; 0,920] в 12 мес.

**Выводы.** Показатель Ret-He продемонстрировал большую диагностическую ценность в скрининге дефицита железа у детей первого года жизни по сравнению с индексами эритроцитов. Диагностическая ценность индексов эритроцитов и Ret-He в отношении железодефицитной анемии выше, чем при железодефицитных состояниях.

**Ключевые слова:** дети, диагностика, железодефицитная анемия, железодефицит, ретикулоцитарный гемоглобиновый эквивалент, показатели эритроцитов, ферритин.

**Для цитирования:** Балашова Е.А., Мазур Л.И., Перстенева Н.П. Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 44–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52

Diagnostics of Iron deficiency anemia (IDA) in outpatient pediatric practice is often based on decreased hemoglobin level. Latent iron deficiency diagnostic is not a part of current routine practice.

**Objective.** To study the diagnostic value of red blood cell indices and reticulocyte hemoglobin equivalent in diagnostics of iron deficiency in full-term infants.

**Children characteristics and research methods.** A prospective cohort study of healthy full-term children aged from 6 to 12 months at the children hospitals of Samara and Tolyatti. The laboratory examination included a general blood test to determine the concentration of hemoglobin, the number of red blood cells, red blood cell indices, and reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He); to determine serum ferritin and C-reactive protein. The AUC (area under the curve) was used to determine the diagnostic value of quantitative indicators. The children with anemia without iron deficiency and children who received iron supplements within 1 month prior to laboratory examination were excluded from the analysis.

**Results.** The study involved 207 children. When diagnosing iron deficiency in children, the highest AUC was found in Ret-He: 0.747 [0.679; 0.816] in 6-months-old children and 0.790 [0.708; 0.871] in 1-year-old children. The Ret-He diagnostic value was higher in children with iron deficiency: AUC 0.826 [0.754; 0.898] in 6-months-old children and 0.865 [0.809; 0.920] in 1-year-old children.

**Conclusion.** Ret-He is a better predictor of iron deficiency in children under 1 year as compared to the red blood cell indices. The diagnostic value of red blood cell indices and Ret-He is higher in case of iron deficiency anemia than in case of iron deficiency conditions.

**Key words:** children, diagnostics, iron deficiency anemia, iron deficiency, reticulocyte hemoglobin equivalent, erythrocyte indices, ferritin.

**For citation:** Balashova E.A., Mazur L.I., Persteneva N.P. Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to confirm iron deficiency in full-term infants. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(3): 44–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета,  
e-mail: mine22@yandex.ru

Мазур Лилия Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4373-0703

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Перстенева Наталья Павловна – к.э.н., доц. кафедры статистики и эконометрики Самарского государственного экономического университета,

ORCID: 0000-0003-3845-5011

443090 Самара, ул. Советской Армии, д. 141

Дефицит железа – одно из наиболее распространенных пищевых дефицитных состояний [1] и основная причина анемии в мире [2]. Существует множество лабораторных методов диагностики данного состояния: начиная от самых доступных, таких как определение уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов, до высокотехнологичных – оценки уровня растворимых трансферриновых рецепторов, цинк-протопорфирина, гепсидина. В то же время единственным точным методом установления дефицита железа является костномозговая пункция с окраской полученных сидеробластов берлинской лазурью [3] или выявление повышения абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте [4]. Применение этих методов практически невозможно в повседневной практике. Все остальные маркеры дефицита железа относятся к суррогатным, и, используя каждый из них, необходимо осознавать определенную степень допущения.

ВОЗ рекомендует в качестве метода диагностики дефицита железа определение уровня сывороточного ферритина в сочетании с определением С-реактивного белка, так как оценка сывороточного ферритина может давать ложноотрицательные результаты в условиях воспаления [1, 5]. В амбулаторной педиатрической практике данный способ не нашел широкого распространения [6, 7]: он требует выполнения венепункции и дополнительных затрат на проведение биохимического анализа крови. В результате определение сывороточного ферритина, а также других высокоспецифичных показателей, например насыщения трансферрина железом и уровня растворимых трансферриновых рецепторов, применяются для подтверждения диагноза дефицита железа, но не для массового обследования [8, 9].

В качестве скрининговых методов используются клинические признаки дефицита железа и железодефицитной анемии, определение уровня гемоглобина в крови и эритроцитарных индексов. Среди клинических проявлений наибольшее диагностическое значение придается сидеропеническому синдрому: специфические изменения кожи и ее придатков, слизистых оболочек, гипотония (мышечная и артериальная), изменения обоняния и вкуса [10]. Наличие 4 симптомов и более считается клиническим подтверждением дефицита железа [10]. Однако известно, что даже при железодефицитной анемии доля бессимптомных случаев достигает 70% [11].

Эритроцитарные индексы: средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), коэффициент вариабельности эритроцитов по объему (RDW-CV) – легко доступные и мало затратные скрининговые методы [8, 12]. Их определение, в отличие от биохимических показателей запасов железа, составляет часть общего анализа крови и может проводиться в капиллярной крови [7, 12]. Вместе с тем изменение индексов

(микроцитоз и гипохромия) не строго специфично для железодефицитной анемии: снижение MCV наблюдается при талассемии (в том числе у гетерозигот) и примерно в 50% случаев анемии при хронических заболеваниях [13]. Кроме того, эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, а значит, снижение MCV и MCH служит поздним маркером дефицита железа [9, 14].

Эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в отличие от индексов эритроцитов отражает запасы железа в костном мозге, доступного для эритропоэза в последние 48 ч [15]. Целесообразность использования этого показателя для диагностики железодефицитной анемии показана в исследованиях с участием больных, находящихся на программном диализе [16], у взрослых пациентов [17] и подростков [18]. Определение Ret-He может быть полезно с целью мониторинга ответа на терапию препаратами железа [15, 16, 19], а также при прогнозировании развития дефицита железа у детей [20]. По сравнению с MCV и MCH определение Ret-He у подростков обладает большей диагностической точностью при определении дефицита железа [18]. Вместе с тем в некоторых исследованиях преимущества определения Ret-He для диагностики железодефицитной анемии не подтверждены [21]. Более того, было показано, что выявление железодефицитных состояний в условиях клинической практики на основании результатов определения только Ret-He, но не сывороточного ферритина, привело к гипердиагностике [22].

**Цель исследования:** изучить диагностическую ценность определения индексов эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах для установления дефицита железа у доношенных детей первого года жизни.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование, включавшее здоровых (I–II группа здоровья) доношенных детей от рождения до 12 мес жизни, наблюдавшихся в детских поликлинических отделениях Самарского региона. Отбор детей для участия в исследовании проводили методом сплошной выборки. Подробное описание всех пациентов, включенных в исследование, дано ранее [23]. Дизайн исследования представлен на рисунке.

В данной статье приведены результаты обследования детей, полностью завершивших все этапы исследования. Кроме того, из анализа диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He дополнительно исключены дети ( $n=27$ ), у которых в возрасте 6 мес была диагностирована анемия без дефицита железа, и дети ( $n=4$ ), получавшие препараты железа в течение 1 мес, предшествующего лабораторному обследованию (в связи с известной лабильностью Ret-He на фоне ферро-

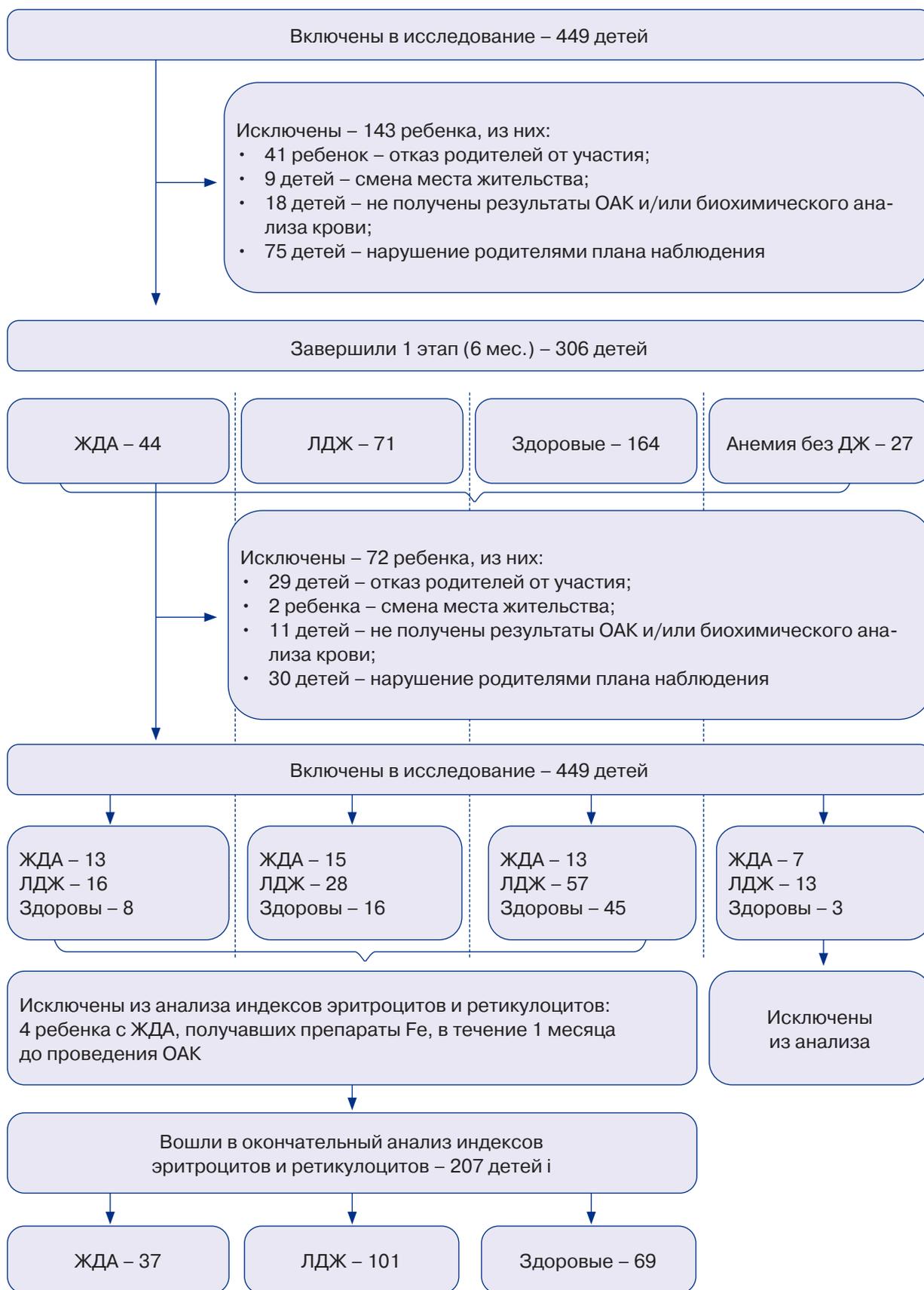


Рисунок. Дизайн исследования.

ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа; ДЖ – дефицит железа; ОАК – общий анализ крови.  
Figur. Study design.

терапии) [17]. Всего в анализ включены 207 детей. Сравнение основных гематологических показателей детей, завершивших все этапы исследования и включенных в данный анализ, показало отсутствие статистически значимого влияния исключения отдельных пациентов из выборки (табл. 1).

Исследование проведено на базе 11 детских поликлинических отделений Самары и 3 поликлинических отделений Тольятти в период с октября 2015 г. по август 2018 г. Частные амбулаторные поликлинические центры в исследовании участия не принимали.

Исследование лабораторных показателей, отражающих статус железа в организме, осуществляли у детей в возрасте 6 мес (I этап) и 12 мес (II этап) жизни (допустимый интервал  $\pm 2$  нед) в ООО «Профессиональный медицинский центр» (Самара). Образцы венозной крови (2 мл) брали в поликлинике в пробирки Vacuett (Greiner, Австрия). Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex, Япония) с определением концентрации гемоглобина, числа эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH, RDW-CV) и содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He). Для оценки запасов железа в сыворотке крови определяли ферритин методом иммуноферментного анализа и на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus («Roche», Швейцария) с детекцией уровня C-реактивного белка.

У детей в возрасте 6 и 12 мес анемией считали концентрацию гемоглобина  $< 110$  г/л [1], латентный дефицит железа диагностировали при снижении содержания сывороточного ферритина ( $< 30$  нг/мл) и нормальных уровнях гемоглобина [10]. Железодефицитную анемию верифицировали при сочетании низкой концентрации гемоглобина ( $< 110$  г/л) и сывороточного ферритина

( $< 30$  нг/мл). При снижении концентрации гемоглобина ( $< 110$  г/л) в сочетании с нормальной концентрацией сывороточного ферритина ( $> 30$  нг/мл) констатировали анемию без дефицита железа.

В анализ включены 207 детей (60,9% мальчики). Дети независимо разделены на группы в соответствии с приведенными выше диагностическими критериями: пациенты с железодефицитной анемией, с латентным дефицитом железа и практически здоровые дети с нормальными уровнями гемоглобина и сывороточного ферритина. В возрасте 6 мес детей с железодефицитной анемией было 39, с латентным дефицитом железа – 56, практически здоровых детей – 112; в возрасте 12 мес – 37, 101 и 69 детей соответственно.

Комитет по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ провел этическую экспертизу работы и одобрил проведение данного научного исследования как соответствующего этическим нормам (протокол №155 от 04.02.2015).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием ПО Microsoft Excel, Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Данные обрабатывали с применением методов статистики, использующих элементы основного вариационного и многофакторного анализа с достоверностью 95%. Проверку соответствия статистического распределения нормальному проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Для множественного сравнения средних значений числовых данных применяли непараметрический аналог ANOVA – критерий Краскела–Уоллиса. В целях оценки различий между двумя независимыми выборками (несвязанные группы) по признаку, измеренному в количественной шкале и имеющему отличное от нормального распределение, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки различий по количест-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови и сывороточного ферритина у детей, завершивших исследование в возрасте 6 мес, и детей, включенных в анализ

Table 1. Comparative characteristics of complete blood count and serum ferritin in children who completed the study at the age of 6 months, and children included in the analysis

Показатель	Дети, завершившие I этап исследования в возрасте 6 мес (n=306)	Дети, включенные в анализ (n=207)	p
RBC, $\cdot 10^{12}$ /л	4,47 $\pm$ 0,45	4,46 $\pm$ 0,45	0,858
Гемоглобин, г/л	116 [110; 123]	116 [111; 123]	0,861
MCV, фл	78,6 [75,0; 82,1]	78,7 [75,0; 82,4]	0,806
MCH, пг	25,9 [24,9; 28,1]	25,8 [24,9; 28,0]	0,875
RDW-CV, %	12,8 [11,9; 13,7]	12,9 [12,0; 13,85]	0,616
Ret-He, пг	26,8 [25,4; 27,8]	27,0 [25,7; 28,0]	0,148
Сывороточный ферритин, нг/мл	50,75 [22,70; 85,85]	44,70 [20,45; 85,85]	0,169

Примечание. RBC (red blood cells) – эритроциты; MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах. Для RBC указано среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, для других показателей – медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

венному признаку в зависимых выборках (связанные группы) применяли критерий знаковых рангов Вилкоксона. При выявлении взаимосвязи между количественными показателями применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Кенделла.

Для количественных показателей (Ret-He, эритроцитарные индексы) определяли пороговые значения, оптимальные для классификации изучаемого события (наличия дефицита железа или железодефицитной анемии). За оптимальную точку разделения (cutoff point) принимали значение показателя, соответствующее максимальному значению индекса Youden (J) [24]. Диагностическую ценность количественных показателей оценивали, используя ROC-анализ, рассчитывая значения AUC (area under the curve, площадь под характеристической кривой) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценка диагностической ценности показателя выполняли в соответствии со следующими критериями: AUC 0,5–0,6 – неудовлетворительная, 0,6–0,7 – средняя, 0,7–0,8 – хорошая, 0,8–0,9 – очень хорошая, 0,9–1 – отличная [25].

### Результаты и обсуждение

Анализ диагностической ценности уровня Ret-He и эритроцитарных индексов для выявления дефицита железа проводили путем сравнения групп детей с железодефицитной анемией и латентным дефицитом

железа со здоровыми детьми, а для выявления железодефицитной анемии – сравнением детей с низким уровнем гемоглобина <110 г/л с группой детей с латентным дефицитом железа и группой здоровых.

Мы обнаружили устойчивую прямую корреляцию эритроцитарных индексов, за исключением RDW CV, с концентрацией сывороточного ферритина у детей как в 6, так и в 12 мес (табл. 2). Для Ret-He также выявлена умеренная связь, но более тесная, чем для эритроцитарных индексов, с показателем сывороточного ферритина и в меньшей степени с гемоглобином. В отличие от индексов эритроцитов Ret-He отражает недавний синтез гемоглобина, т.е. запасы в организме доступного для эритропоэза железа в последние 48 ч [15, 17], что, вероятно, объясняет более тесную связь этого параметра с уровнем сывороточного ферритина, а не гемоглобина.

Изучение диагностической ценности эритроцитарных индексов показало, что RDW-CV не обладает достаточной точностью для диагностики дефицита железа. Для показателя Ret-He в соответствии с существующей классификацией диагностическая ценность по AUC была очень хорошей в диагностике железодефицитной анемии и хорошей в диагностике дефицита железа (табл. 3, 4). При сравнении результатов ROC-анализа изучаемых параметров (см. табл. 3, 4) выявлено, что Ret-He обладает наибольшей AUC

Таблица 2. Корреляция исследуемых параметров с уровнями сывороточного ферритина и гемоглобина у здоровых доношенных детей в возрасте в 6 и 12 мес

Table 2. Correlation of the erythrocyte indices and Ret-He with serum ferritin and hemoglobin in healthy full-term children aged 6 and 12 months

Параметр	Уровень сывороточного ферритина		Уровень Hb	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
В 6 мес				
RBC	–0,096	0,169	0,352	<0,001
Гемоглобин	0,385	<0,001	–	–
MCV	0,382	<0,001	0,437	<0,001
MCH	0,406	<0,001	0,428	<0,001
RDW–CV	–0,240	<0,001	–0,175	0,012
Ret-He	0,533	<0,001	0,389	<0,001
В 12 мес				
RBC	–0,053	0,451	0,316	<0,001
Гемоглобин	0,485	<0,001	–	–
MCV	0,435	<0,001	0,384	<0,001
MCH	0,409	<0,001	0,426	<0,001
RDW–CV	–0,162	0,020	–0,113	0,104
Ret-He	0,549	<0,001	0,469	<0,001

Примечание. RBC (red blood cells) – эритроциты; MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW–CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах; Hb (hemoglobin) – гемоглобин;  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена.

и при диагностике дефицита железа в 6 мес достоверно превосходит все традиционные индексы эритроцитов (для MCH  $p=0,018$ , для MCV  $p=0,011$ , для RDW-CV  $p=0,001$ ), а в 12 мес – все, кроме MCV (для MCH  $p=0,014$ , для MCV  $p=0,290$ , для RDW-CV  $p=0,001$ ).

Для всех исследуемых параметров была характерна большая точность в диагностике железодефицитной анемии по сравнению с дефицитом железа (с анемией и без нее). Хотя мы обнаружили прямую взаимосвязь Ret-He, MCV, MCH с уровнем сывороточного ферритина (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Кенделла статистически значимы с достоверностью 95%), мы не можем исключить, что повышение диагностической ценности этих параметров при железодефицитной анемии связано

с низким уровнем гемоглобина, а не только с дефицитом железа.

В нашем исследовании, несмотря на наибольшие значения интегрального показателя – индекса Youden, чувствительность Ret-He в диагностике любых форм дефицита железа не превышала 78,9%, а специфичность – 87,2%. Максимальная AUC достигала 0,865. Исследования Ret-He показывают значительный разброс данных. Например, результаты обследования 97 школьников 5–16 лет (10 детей с прелатентным дефицитом железа, 14 – с латентным дефицитом железа, 13 – с железодефицитной анемией, 60 здоровых детей) в Катаре показали, что Ret-He не уступал трансферриновым рецепторам в точности диагностики латентного

**Таблица 3. Диагностическая ценность Ret-He и эритроцитарных индексов для установления дефицита железа и железодефицитной анемии у здоровых доношенных детей в возрасте 6 мес**

**Table 3. Diagnostic value of Ret-He and erythrocyte indices for iron deficiency and IDA in healthy full-term infants aged 6 months**

Показатель	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	J	AUC (95% ДИ)	p
Диагностика дефицита железа						
MCV	75,80 фл	66,2	67,6	32,3	0,669 (0,594–0,745)	0,001
MCH	24,15 пг	65,0	60,9	51,7	0,678 (0,605–0,751)	0,001
RDW-CV	12,95%	60,3	60,7	18,1	0,593 (0,514–0,671)	0,022
Ret-He	24,95 пг	69,0	69,1	41,8	0,747 (0,679–0,816)	0,001
Диагностика железодефицитной анемии						
MCV	75,80 фл	81,3	86,4	47,2	0,793 (0,709–0,876)	0,001
MCH	25,15 пг	83,3	87,3	49,2	0,818 (0,740–0,896)	0,001
RDW-CV	14,85%	66,7	81,9	29,9	0,636 (0,523–0,749)	0,001
Ret-He	27,55 пг	78,9	87,2	50,3	0,826 (0,754–0,898)	0,001

*Примечание.* MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах; Se (sensitivity) – чувствительность; Sp (specificity) – специфичность; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; J – индекс Youden.

**Таблица 4. Диагностическая ценность Ret-He и эритроцитарных индексов для установления дефицита железа и железодефицитной анемии у здоровых доношенных детей в возрасте 12 мес**

**Table 4. Diagnostic value of Ret-He and erythrocyte indices for iron deficiency and IDA in healthy full-term infants aged 12 months**

Показатель	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	J	AUC (95% ДИ)	p
Диагностика дефицита железа						
MCV	73,55 фл	83,3	84,1	40,4	0,736 (0,646–0,825)	0,001
MCH	22,75 пг	100,0	84,2	27,0	0,669 (0,569–0,769)	0,001
RDW-CV	12,45%	–	82,1	21,6	0,511 (0,382–0,641)	0,829
Ret-He	24,15 пг	73,3	86,5	48,2	0,790 (0,708–0,871)	0,001
Диагностика железодефицитной анемии						
MCV	76,85 фл	64,1	73,8	41,3	0,745 (0,673–0,816)	0,001
MCH	24,15 пг	61,0	73,5	41,3	0,732 (0,661–0,804)	0,001
RDW-CV	13,25%	33,3	66,7	22,5	0,593 (0,510–0,676)	0,029
Ret-He	26,65 пг	70,3	83,2	58,0	0,865 (0,809–0,920)	0,001

дефицита железа и железодефицитной анемии [26]. В то же время это исследование обнаружило и крайне высокую точность RDW-CV в диагностике всех форм дефицита железа, включая прелатентный, с AUC, приближающейся к идеальной: 0,808 для прелатентного дефицита железа, 0,934 – для латентного дефицита железа и 0,974 – для железодефицитной анемии. Сходные результаты получены в исследовании J. Cai и соавт. [27] на взрослой популяции пациентов с различной патологией системы крови: AUC для содержания гемоглобина в ретикулоцитах составила 0,929 и этот показатель превосходил по диагностической ценности уровень трансферриновых рецепторов.

Вместе с тем в большинстве исследований чувствительность и специфичность имели более скромные значения. По данным А.Е. Mast и соавт. [17], чувствительность Ret-He в диагностике дефицита железа, верифицированного по результатам костномозговой пункции, составила 60,7%, а после исключения пациентов с макроцитозом (MCV >100 фл) повысилась до 73,9%. Исследование Е.Б. Мачневой и соавт. [18] показало для среднего содержания гемоглобина в ретикулоците чувствительность 61,3% и специфичность 82,1% в диагностике железодефицитной анемии у подростков (AUC 0,733). В статье S. Rungngu и соавт. [28] на небольшой выборке пациентов 6–12 лет (у 16 – железодефицитная анемия, у 34 – анемия, не связанная с дефицитом железа) приводятся данные о чувствительности Ret-He 43,8% и специфичности 85,3%.

Полученные в нашем исследовании пороговые значения Ret-Hb в диагностике железодефицитной анемии составили 27,55–26,65 пг и ниже, для диагностики дефицита железа как манифестной, так и скрытой формы – 24,95–24,15 пг. Пороговые значения Ret-He или его аналога – содержания гемоглобина в ретикулоцитах, полученные в других исследованиях, колеблются от 22,4 пг [29] до 32 пг [30]. На выбор оптимального порогового значения влияет распространенность заболевания в популяции. При высокой распространенности использование порогового значения с большей чувствительностью позволит сократить долю ложноотрицательных результатов, тогда как при низкой распространенности большинство положительных результатов будут ложноположительными и можно использовать более низкое пороговое значение. Соответственно в популяции детей младшего возраста, которые составляют группу риска развития дефицита железа, целесообразно использовать более высокое пороговое значение.

Различия в результатах исследований преимущественно связаны с особенностями популяции (возраст, пол, включение в исследование пациентов с талассемией, макроцитозом, хроническим воспалением). Например, авторы одного из немногих исследований, в которых дефицит железа в детской популяции подтвержден данными костномозговой пункции, указы-

вают, что высокая диагностическая ценность Ret-He (AUC 0,894) получена у больных тяжелой анемией, и возможность их экстраполяции на пациентов с легкой анемией или с латентным дефицитом железа не очевидна [29]. Важная особенность заключается в распространенности талассемии в популяции. Хотя некоторые исследования показывают возможность применения Ret-He (особенно в сочетании с эритроцитарными индексами) в дифференциальной диагностике железодефицитной анемии и талассемии [31], диагностическая значимость показателя Ret-He в такой ситуации существенно ограничена [17, 22].

Другая сложность и очевидное ограничение всех исследований дефицита железа, включая наше, заключается в выборе его критериев и метода верификации. В условиях трудности и неэтичности использования костномозговой пункции для подтверждения дефицита железа, особенно у детей, в большинстве случаев используется один из суррогатных маркеров, наиболее часто – концентрация сывороточного ферритина.

Актуальные рекомендации ВОЗ по пороговому значению сывороточного ферритина повторяют экспертное заключение от 1987 г. [32], которое, в свою очередь, основывается на обзоре P.R. Dallman и соавт. (1980) [33]. Согласно результатам обзора уровень сывороточного ферритина ниже 10 или 12 нг/мл в любом возрасте соответствует истощению запасов железа. Эти значения определены в выполненном в 1974 г. оригинальном исследовании, в которое были включены дети от рождения до 15 лет (анемию констатировали при гематокрите <33%, запасы железа определяли у отдельных детей по общей железосвязывающей способности сыворотки). Из всей выборки детей железодефицитная анемия была у 13, уровень сывороточного ферритина у них находился в пределах от 1,5 до 9 нг/мл [34]. В этом обзоре отмечается, что нормальные уровни сывороточного ферритина не исключают наличие дефицита железа.

Единственное современное исследование по оценке диагностической ценности определения уровня сывороточного ферритина по сравнению с «золотым стандартом» проведено F.A. Jonker и соавт. [35]. В исследование включены 87 здоровых детей в возрасте 6–66 мес, у которых во время плановой ортопедической операции взяты образцы костного мозга с последующим окрашиванием на железо. По данным авторов, уровень сывороточного ферритина менее 18 нг/мл может отражать дефицит железа, определенный по результатам пункции, с чувствительностью 73,7% и специфичностью 77,1%. Повышение порогового значения до 30 нг/мл повышает чувствительность до 81,6%, однако характеризуется низкой специфичностью – 37,5% [35]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что 15 нг/мл – специфичное, но малочувствительное пороговое значение, применение которого приведет к пропуску

значительного числа (возможно, почти 50%) пациентов с дефицитом железа [4]. Пороговое значение 30 нг/мл позволяет повысить чувствительность этого показателя в диагностике дефицита железа [17, 36]. Следует учесть, что концентрация сывороточного ферритина значительно снижается при длительно существующем дефиците железа или при выраженном снижении уровня гемоглобина.

В своем исследовании пороговым для диагностики дефицита железа мы выбрали уровень сывороточного ферритина 30 нг/мл. В пользу более высокого порогового значения свидетельствуют результаты повторного обследования 27 детей с анемией без дефицита железа, установленной в возрасте 6 мес. Из 20 детей, обследованных в возрасте 12 мес, у 7 была диагностирована железодефицитная анемия, у 13 – дефицит железа без анемии. Сходные результаты получены в исследовании [34]: только у 30% детей в возрасте от 3 до 60 мес с железодефицитными состояниями (микроцитоз, гипохромия, насыщение

трансферрина железом менее 16%, при железодефицитной анемии – гемоглобин менее 105 г/л) концентрация сывороточного ферритина была ниже 12 нг/мл, а у всех здоровых детей – выше 20 нг/мл.

### Заключение

Показатель Ret-He превосходит эритроцитарные индексы в диагностике как латентного дефицита железа, так и железодефицитной анемии. Тем не менее диагностическая ценность Ret-He выше в отношении манифестной формы. Отсутствие выраженных изменений этого показателя в условиях воспаления, а также возможность определения в рамках общего анализа крови делает его полезным инструментом для скрининга дефицита железа в амбулаторных условиях. Значительные и быстрые изменения Ret-He на фоне ферротерапии, с одной стороны, ограничивают его применение при условии начатого лечения, но, с другой стороны, позволяют использовать для контроля за терапией.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017. Доступно по: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemias-tools-prevention-control/en/> Ссылка активна на 21.03.2020
2. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2013; 123: 615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325
3. Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116: 4754–4761. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286260
4. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., La Salle B.D., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl): 1634S–1639S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
5. Dale J.C., Burritt M.F., Zinsmeister A.R. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 802–808.
6. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Дефицит железа у подростков и его коррекция препаратами железа. Эффективная фармакотерапия 2014; 1 (3): 30–36. [Zakharova I.N., Machneva E.B. Iron deficiency and its treatment with iron preparations in adolescents. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 1 (3): 30–36. (in Russ.)]
7. Ullrich C., Wu A., Armsby C., Rieber S., Wingerter S., Brugnara C. et al. Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. *JAMA* 2005; 294 (8): 924–930. DOI: 10.1001/jama.294.8.924
8. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. М.: Конти Принт, 2015; 76. [Diagnostics and treatment of iron deficiency anemia in children and adolescents (manual for doctors). A.G. Romyantsev, I.N. Zaharova (eds). Moscow: Konti Print, 2015; 76. (in Russ.)]
9. Румянцев А.Г. Классификация и диагностика анемий у детей. Вопросы современной педиатрии 2011; 10 (1): 94–102. [Romyantsev A.G. Classification and diagnostics of anemia in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10 (1): 94–102. (in Russ.)]
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Москва, 2015. Доступно по: <http://nodgo.org> Ссылка активна на 04.09.2019 [Romyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia (in Russ.)] Available from: <http://nodgo.org> Link active on 09/04/2019
11. Joo E.Y., Kim K.Y., Kim D.H., Lee J.E., Kim S.K. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res* 2016; 51 (4): 268–273. DOI: 10.5045/br.2016.51.4.268
12. Pasricha S.-R. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology* 2012; 44 (2): 139–147. DOI: 10.1097/PAT.0b013e32834e8291
13. Zaghloul A., Al-Bukhari T.A., Bajuaifer N., Shalaby M., Al-Pakistani H.A., Halawani S.H. et al. Introduction of new formulas and evaluation of the previous red blood cell indices and formulas in the differentiation between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia in the Makkah region. *Hematology* 2016; 21 (6): 351–358. DOI: 10.1080/10245332.2015.1133753
14. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004. Доступно по: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/) Ссылка активна на 21.03.2020.
15. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R., Farina G., Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 (4): 489–495. DOI: 10.1309/W65295DTUWK7U1HH
16. Buttarello M., Pajola R., Novello E., Rebeschini M., Cantaro S., Oliosi F. et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 2010; 133 (6): 949–954. DOI: 10.1309/AJCPQAX0JFHFS00A

17. Mast A.E., Blinder M.A., Lu Q., Flax S., Dietzen D.J. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99 (4): 1489–1491. DOI: 10.1182/blood.V99.4.1489
18. Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Лазарева С.И. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците – точный показатель дефицита железа у подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (6): 33–38. [Machneva E.B., Zaharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Lazareva S.I. Average content of hemoglobin in reticulocyte – accurate iron deficiency indicator in adolescents. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2015; 94 (6): 33–38. (in Russ.)]
19. Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12 (6): 692–696. [Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Machneva E.B., Vasilyeva T.M. Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children. *Pediatricskaya farmakologiya* 2015; 12 (6): 692–696. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i6.1494.
20. Baker R.D., Greer F.R., The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics* 2010; 126 (5): 1040–1050. DOI: 10.1542/peds.2010-2576
21. Karlsson T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron deficiency in elderly anemic patients. *Anemia* 2011; 2011: 925907. DOI: 10.1155/2011/925907
22. Hatoun J., Sobota A., Meyers A. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent to Screen for Iron Deficiency May Be Problematic. *Glob Pediatr Health* 2014; 1: 2333794X14557030. DOI: 10.1177/2333794X14557030
23. Балашова Е.А., Мазур Л.И., Казюкова Т.В. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(4): 240–248. [Balashova E.A., Mazur L.I., Kazukova T.V. Iron deficiency prevalence in children of the first year of life in the Samara region. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2019; 98 (4): 240–248. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-240-248
24. Nakas C.T., Alonzo T.A., Yiannoutsos C.T. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalization of the Youden index. *Stat Med* 2010; 29 (28): 2946–2955. DOI: 10.1002/sim.4044
25. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 216. [Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 216. (in Russ.)]
26. Amer A., Abu-Madi M., Dabbagh M.E., Kamal M., Shebl F., Al Marzouqi S. et al. Early Diagnosis of Iron Deficiency in School Children: A Qatari Experience. *J Hematol Thrombo Dis* 2015; 3: 195. DOI: 10.4172/2329-8790.1000195
27. Cai J., Wu M., Ren J., Du Y., Long Z., Li G. et al. Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults. *Nutrients* 2017; 9 (5): 450. DOI: 10.3390/nu9050450
28. Runggu S.L.P., Wahani A., Mantik M.F. Reticulocyte hemoglobin equivalent for diagnosing iron deficiency anemia in children. *Paediatrica Indonesiana* 2016; 56 (2): 90–94. DOI: 10.14238/pi56.2.2016.90-4
29. Mehta S., Goyal L.K., Kaushik D., Gulati S., Sharma N., Harshvardhan L., Gupta N. Reticulocyte Hemoglobin vis-a-vis Serum Ferritin as a Marker of Bone Marrow Iron Store in Iron Deficiency Anemia. *J Assoc Physicians India* 2016; 64 (11): 38–42.
30. Peerschke E.I., Pessin M.S., Maslak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 2014; 142 (4): 506–512. DOI: 10.1309/AJCPVZ5B0BOYJGN
31. Lian Y., Shi J., Nie N., Huang Z., Shao Y., Zhang J. et al. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) Combined with Red Blood Cell Distribution Width Has a Differentially Diagnostic Value for Thalassemias. *Hemoglobin* 2019; 43 (4–5): 229–235. DOI: 10.1080/03630269.2019.1655440
32. World Health Organization. Preventing and controlling anemia through primary health care: a guide for health administrators and program managers. Geneva: World Health Organization; 1989. Доступно по: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9241542497.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9241542497.pdf)
33. Dallman P.R., Siimes M.A., Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86–118. DOI: 10.1093/ajcn/33.1.86
34. Siimees M.A., Addiego J.E., Dallman P.R. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood* 1974; 43: 581–590.
35. Jonker F.A., Boele van Hensbroek M., Leenstra T., Vet R.J., Brabin B.J., Maseko N. et al. Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children. *J Clin Pathol* 2014; 67: 717–723. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202291
36. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 8–13. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.8

Поступила: 08.09.19

Received on: 2019.09.08

Источник финансирования:

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 17-44-630537\17.

Source of financing:

The study was carried out with the financial support of the RFBR and the government of the Samara region in the framework of the scientific project № 17-44-630537\17.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.