

## Прогностические аспекты моделирования динамики параметров гемограммы при коррекции железодефицитного эритропоэза

Барановская И.Б., Онищук С.А.

## Prognostic aspects of modeling hemogram parameters dynamics at iron-deficient erythropoiesis correction

Baranovskaya I.B., Onishchuk S.A.

Кубанский государственный университет, г. Краснодар

© Барановская И.Б., Онищук С.А.

Применение математического моделирования в практической гематологии позволяет с помощью анализа изменений переменных и математических параметров получать новые сведения о процессе лечения. С помощью  $S$ -функции была исследована динамика некоторых эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров гемограммы у 5 пациентов на фоне лечения железодефицитной анемии. Выражение функциональных зависимостей в виде аппроксимационных кривых позволило выполнить процессы интерполирования и экстраполирования, что важно для решения вопросов, связанных с прогнозированием изменения параметров гемограммы и результатов лечения.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, прогнозирование, параметры гемограммы, железодефицитная анемия.

Application of mathematical modelling in practical hematology allows to receive new data on process of treatment under the analysis of changes of variable and mathematical parameters. By means of  $S$ -functions dynamics of the some erythrocytic and reticulocytic parameters hemogram at 5 patients on a background of treatment iron-deficiency anemias has been investigated. Expression of functional dependences in the form of approximated curves has allowed to execute processes interpolation and extrapolation, that is important for the decision of the questions connected with forecasting of change of parameters hemogram and results of treatment.

**Key words:** mathematical modeling, prediction, parameters hemogram, iron-deficiency anemia.

УДК 616.155.194-007.1-037].001.6

### Введение

Современные данные, касающиеся распространенности заболеваний, сопровождающихся угнетением кроветворения, в частности эритропоэза, показывают, что анемии выступают одним из основных проявлений различных патологических процессов. Несмотря на большое разнообразие причин, лежащих в основе развития анемий, адекватные, патогенетически оправданные методы их фармакологической коррекции могут быть разработаны лишь на основе детального изучения механизмов течения заболевания на фоне введения препаратов. С

этой точки зрения актуально применение математического моделирования, позволяющего с помощью анализа изменений переменных и математических параметров судить о динамике лечения и по модельной кривой развития процесса прогнозировать изменения показателей гемограммы, являющихся маркерами эффективности проводимой терапии.

Перспективное прогнозирование требует описания кривой развития процесса, которую строят по основным параметрам, характеризующим явление. Известно, что аппроксимация динамики лечения с помощью гладкой непрерывной функции позволяет производить экстраполирование,

что важно для решения вопросов, связанных с прогнозированием патологических процессов [1].

В современной гематологии математическое моделирование представлено в основном моделями фармакодинамики и фармакинетики препаратов [11–14]. Имеются единичные работы, прогнозирующие ход динамики лечения анемии на основе изменения некоторых параметров гемограммы, а именно гемоглобина и эритроцитов, а также маркеров метаболизма железа [9]. В литературе представлена математическая модель взаимосвязи содержания гемоглобина в ретикулоцитах с концентрацией сывороточного железа и латентной связывающей способностью сыворотки крови у пациентов с железодефицитными анемиями (ЖДА) и анемиями хронических заболеваний (АХЗ) [3]. Однако в настоящее время практически отсутствуют публикации, касающиеся моделирования динамики параметров красной крови при терапии ЖДА.

Целью данной работы было исследование динамики показателей гемограммы при моделировании процесса гладкой непрерывной функцией у пациентов с ЖДА с целью возможности интерполирования и прогнозирования результатов лечения.

## Материал и методы

Проведен индивидуальный ретроспективный анализ динамики ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей у 5 пациентов (1 мужчина и 4 женщины в возрасте от 16 до 48 лет) с верифицированным диагнозом ЖДА на фоне лечения венофером, вводимым парентерально по 5 мл через день. Верификация диагноза основывалась на изменении маркеров метаболизма железа и параметров гемограммы. В частности, концентрация сывороточного ферритина варьировала в пределах 0,84–14,61 нг/мл (медиана 9,49 нг/мл). Данные гемограммы получены с помощью гематологического анализатора Sysmex XE-2100. Исследовались следующие показатели гемограммы: концентрация гемоглобина в эритроцитах *HGB*, г/дл; содержание эритроцитов *RBC*,  $10^{12}/л$ ; относительное количество ретикулоцитов *Ret%*; абсолютное количество ретикулоцитов с

высокой флюоресценцией *HFR*,  $10^9/л$ ; абсолютное количество ретикулоцитов со средней флюоресценцией *MFR*,  $10^9/л$ ; абсолютное количество ретикулоцитов с низкой флюоресценцией *LFR*,  $10^9/л$ .

Для аппроксимации динамики показателей крови при коррекции ЖДА использована S-функция, ранее применявшаяся для моделирования изменений показателей красной крови при лечении анемий разного генеза [4, 5]. Общий вид S-функции представлен на рис. 1.

Уравнение S-функции, наиболее адекватно описывающее изменение всех показателей, выглядит следующим образом:

$$S = HGe^{c-x} + S_{st},$$

где  $G = D^c - u^c + 1$ ;  $D = u \frac{x-a}{b-a}$ ;

$$H = M - S_{st},$$

где  $M$  — значение максимума функции;  $S_{st}$  — уровень стабилизации, являющийся горизонтальной асимптотой, к которому приближается значение показателя в процессе лечения;  $a$  — значение первого экстремума функции;  $b$  — значение второго экстремума функции;  $S_0$  — значение показателя до лечения;  $u$  — параметр, определяющий разницу между значениями  $S_{st}$  и  $S_0$ ;  $c$  — параметр, характеризующий остроту вершинности функции;  $x$  — дни лечения.

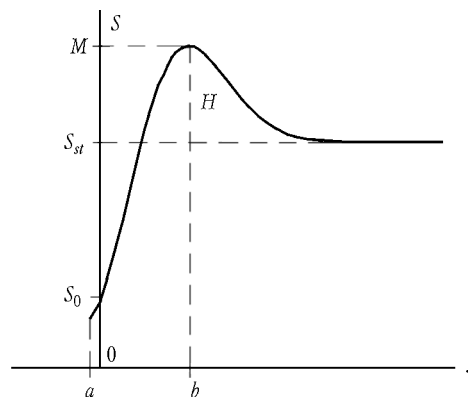


Рис. 1. Общий вид S-функции

Аппроксимация динамики показателей гемограммы для каждого пациента проводилась по пяти точкам с минимизацией методом Levenberg-Marquardt для многопараметрических функций с ис-

пользованием программы MatCad. Для исследования взаимосвязей между параметрами модели применяли корреляционный анализ. Распределения считали нормальными, так как коэффициенты асимметрии были близки к нулю. Коэффициент корреляции  $r$  рассчитывался по Браве–Пирсону. Из-за небольшого количества данных достоверность коэффициента корреляции не рассматривалась.

## Результаты и обсуждение

Было установлено, что при коррекции ЖДА показатели гемограммы изменяются сложным, но имеющим определенное сходство образом. На фоне железотерапии, приводящей к активации всех звеньев эритропоза, имеет место изменение показателя и выход его на некий стабилизационный уровень, который может быть в ряде случаев ниже, чем до лечения. Иногда за периодом роста показателя следует спад, но в любом случае наблюдается выход на уровень стабилизации, на котором значения флюктуируют около некоторой величины весь последующий период лечения.

В качестве примера на рис. 2 представлены аппроксимационные кривые динамики абсолютного количества фракций ретикулоцитов у пациента М. Содержание *LFR* до 3-го дня лечения несколько снижается, затем наблюдается стремительный рост показателя, который достигает максимума на 8-й день лечения и остается длительное время на достигнутом стабилизационном уровне.

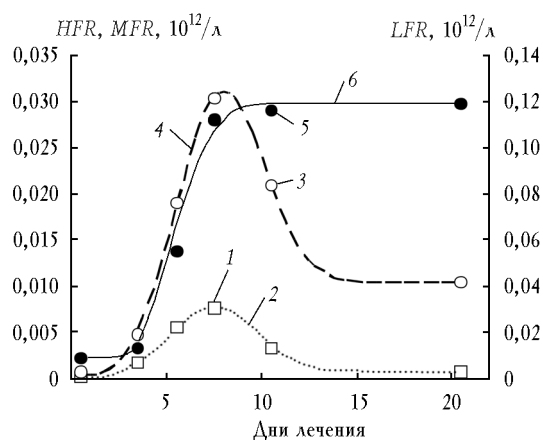


Рис. 2. Динамика абсолютного количества фракций ретикулоцитов при лечении ЖДА: 1 — *HFR*; 3 — *MFR*; 5 — *LFR*; 2, 4, 6 — соответствующие *S*-функции

Содержание *HFR* и *MFR* медленно увеличивается до 3-го дня лечения, затем наблюдается стремительный рост, достигающий максимальных значений на 7-й день терапии. До 12-го дня лечения концентрация незрелых фракций медленно снижается и в дальнейшем не претерпевает существенных изменений на рассматриваемом отрезке лечения.

Таким образом, до 3-го дня адаптационные изменения в системе эритропоза нарастают медленно, затем отмечается их рост до 7–8-го дня лечения, отражающий явления компенсации, после 12-го дня терапии наступает период «плато». Все ретикулоцитарные фракции связаны между собой и в сумме дают 100%. Перевод относительных величин в абсолютные и аппроксимация зависимостей гладкой непрерывной функцией позволили определить, что при лечении ЖДА ретикулоцитарный выброс происходит в большей степени за счет вклада ретикулоцитов со средней флюоресценцией *MFR*, что объясняется, с одной стороны, выбросом менее зрелых «стресс-макроцитоцитов» в ответ на стимуляцию эритропоэтической активности костного мозга [10], с другой стороны, ускоренным созреванием *HFR*-фракций до *MFR*-фракций при избыточном поступлении субстрата кроветворения.

Аппроксимация динамики ретикулоцитарных показателей непрерывной функцией дает описание лечебного процесса в контексте взаимосвязи ретикулоцитарных фракций. Выражение функциональных зависимостей в виде кривых позволяет проводить интерполирование: нахождение значения *S*-функции при промежуточных значениях аргумента. Используя этот факт, в принципе, можно сократить число лабораторных анализов и о значении показателя в любой день лечения судить на основе аппроксимационных кривых, соединяющих известные узловые точки.

Если по значению *S*-функции нужно найти аргумент, в данном случае день лечения, то осу-

ществляется обратное интерполирование. Этот факт можно использовать при сравнении действия различных препаратов, где значения ретикулоцитарных фракций выступают маркерами эффективности проводимой терапии.

Другим типичным примером применения  $S$ -функции является аппроксимация динамики  $Ret\%$ ,  $HGB$ ,  $RBC$  при коррекции ЖДА (рис. 3).

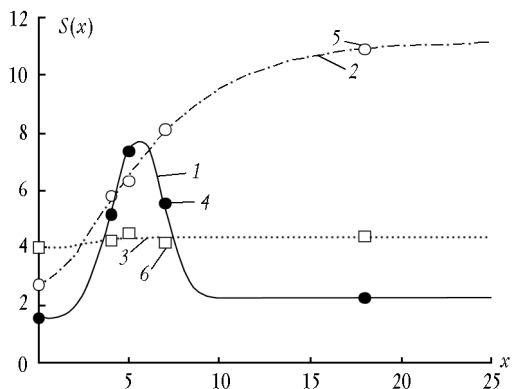


Рис. 3. Изменение содержания показателей крови в процессе лечения ЖДА: 1, 4 – содержание ретикулоцитов  $Ret\%$ ; 2, 5 – содержание гемоглобина  $HGB$ , г/дл; 3, 6 – содержание эритроцитов

$RBC$ ,  $10^{12}/л$ ; 1, 2, 3 – модельные кривые

Динамика ретикулоцитарного и эритроцитарных показателей отражает известные факты, сопутствующие лечению пациентов с ЖДА. После введения препарата, содержащего железо, костный мозг, вырабатывавший до этого момента ретикулоциты в стабильном режиме в условиях гипоксии, переходит на усиленный эритропоэз. К 7-му дню лечения относительное количество ретикулоцитов достигает максимума, наступает так называемый ретикулоцитарный криз. В дальнейшем, на фоне истощения резервов костного мозга, включается принцип обратной связи, регулирующий количество и степень зрелости циркулирующих клеток красной крови. На фоне все увеличивающегося количества ретикулоцитов в периферической крови активность костного мозга снижается. На 10-й день лечения относительное количество ретикулоцитов достигает нового стабилизационного уровня, некоего равновесного состояния, на котором и остается на всем оставшемся отрезке лечения. Безусловно, здесь играют роль и не выясненные пока механизмы, обеспечивающие избиратель-

ное поступление в кровь созревших клеточных элементов [7]. Таким образом, динамика  $Ret\%$  до и после 7-го дня лечения описывается кривыми логистического типа ( $s$ -образный рост), характерными для многих биологических процессов. На этом фоне содержание эритроцитов  $RBC$  меняется слабо, достигая максимальных значений на 5-й день лечения и переходя далее на стабилизационный уровень. Концентрация  $HGB$  нарастает по экспоненте, достигая равновесного состояния к 18-му дню лечения. Можно сделать вывод, что на рассматриваемом промежутке лечения содержание эритроцитов практически не зависит от относительного количества ретикулоцитов, что объясняется малым процентным вкладом последних в объем циркулирующих клеток красной крови. На фоне крайне медленного возрастания концентрации эритроцитов степень их гемоглобинизации возрастает по экспоненте.

Применяя интерполирование, можно отслеживать, на какой день лечения концентрация гемоглобина достигла желаемой величины, отслеживать изменения количества ретикулоцитов и, таким образом, оценивать эритропоэтическую активность костного мозга в любой момент времени. Перспективное прогнозирование позволит дать ответ, на каком этапе лечения необходимо уменьшить дозу вводимого препарата или отменить терапию, так как перегрузка железом при неадекватной железокоррекции может приводить к морфологическому и функциональному повреждению паренхиматозных клеток [6].

Так как за весь рассматриваемый период лечения количество эритроцитов мало меняется, это делает показатель  $RBC$  неинформативным с точки зрения прогнозирования динамики остальных показателей. Поэтому для корреляционного анализа были выбраны  $Ret\%$  и  $HGB$  как заметно меняющиеся в процессе лечения параметры гемограммы.

Было установлено, что между днем ретикулоцитарного криза (параметр  $b$ ) и разницей между максимальным количеством ретикулоцитов (т.е. значением функции в экстремуме – параметр  $M$ ) и количеством ретикулоцитов на стабилизационном уровне есть отрицательная

корреляция ( $r = -0,66$ ). Связь между параметрами  $H$  и  $b$  может быть аппроксимирована прямой линией, а уравнение линейной регрессии имеет вид  $H = -1,08b + 11,39$ .

На рис. 4 показаны изменения  $Ret\%$  5 пациентов при лечении ЖДА. Для большей наглядности из значения функции  $S(x)$  вычиталась величина стабилизационного уровня  $S_{st}$  таким образом, чтобы относительное количество ретикулоцитов на уровне стабилизации было равно нулю.

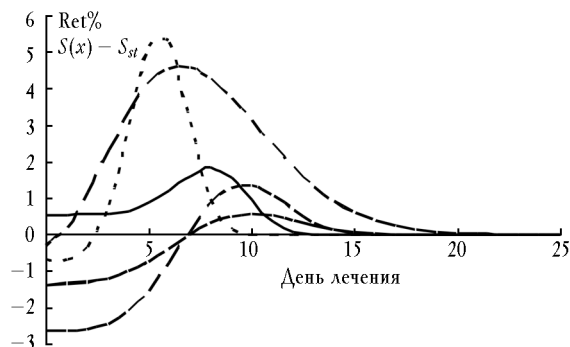


Рис. 4. Изменение содержания ретикулоцитов  $Ret\%$  пяти различных пациентов, нормированное на нулевой стабилизационный уровень

Взаимосвязь между параметрами  $H$  и  $b$  свидетельствует о том, что чем более длительное время требуется для максимальной активизации эритропоэза, тем более высокое относительное количество ретикулоцитов наблюдается на стабилизационном уровне для рассматриваемого отрезка лечения, т.е. разница между максимумом и стабилизационным уровнем  $Ret\%$  стремится к наименьшим значениям. Выявленная взаимосвязь между параметрами функции не зависит от степени дефицита железа до лечения (отсутствует корреляция между концентрацией сывороточного ферритина и параметрами  $b$  и  $H$ ). Однако анализ показал, что между параметрами  $H$  и  $b$  и возрастом существует прямая корреляция ( $r = 0,75$  и  $r = 0,55$  соответственно). Таким образом, чем старше пациент, тем позднее наступает ретикулоцитарный криз и тем медленнее нормализуется эритропоэтическая активность костного мозга. Вероятно, это связано с тем, что гипореактивный костный мозг пациентов старшего возраста не только медленно реагирует на стимуляцию при введе-

нии железосодержащих препаратов, но также медленно вступает в фазу адаптации, когда изменения количества ретикулоцитов на протяжении длительного времени минимальны и система эритрона начинает функционировать в физиологическом режиме.

Таким образом, отслеживая день наступления ретикулоцитарного криза и величину  $Ret\%$  в экстремуме, можно прогнозировать последнюю на стабилизационном уровне. С увеличением возраста пациента предполагается временная отсрочка реакции костного мозга на железотерапию и более длительный период нормализации кроветворения. Полученные данные позволяют вносить индивидуальные коррективы в лечение с учетом возрастного фактора.

При корреляционном анализе между параметрами  $S$ -функций, аппроксимирующих динамику  $Ret\%$  и  $HGB$ , обнаружена прямая взаимосвязь между днем максимального подъема ретикулоцитов (параметр  $b$ ) и концентрацией гемоглобина до лечения (параметр  $S_0$ ) при  $r = 0,66$ . Уравнение линейной регрессии между параметрами имело вид  $b = 1,10S_0 + 2,43$ .

Следовательно, чем меньше значение показателя  $HGB$  до лечения, тем меньшее количество дней требуется для наступления ретикулоцитарного криза.

Эту закономерность можно объяснить тем, что концентрация гемоглобина, по сути, указывает на тяжесть ЖДА и концентрацию резервного железа в организме. Кроме того, с нарастанием степени тяжести железодефицита увеличивается концентрация и резервная емкость железосвязывающего белка трансферрина как компенсаторная реакция на тканевый дефицит железа. Трансферрин переносит железо к костному мозгу, где оно связывается с клетками эритроидного ряда и используется для синтеза гемоглобина проэритробластов, созревающих впоследствии до ретикулоцитов [8]. У незрелых ретикулоцитов, вносящих существенный вклад в формирование ретикулоцитарного криза, плотность трансферриновых рецепторов на единицу объема значительно выше, чем у зрелой фракции. Чем выше насыщение трансферрина железом, тем выше и скорость утилизации по-

следнего, что и обуславливает более ранний максимальный подъем ретикулоцитов у лиц с исходно более низкой концентрацией гемоглобина при лечении ЖДА.

Выявленная закономерность позволяет по значению *HGB* до лечения прогнозировать день наступления максимума *Ret%*.

Так как эти две зависимости (*b Ret%* от  $S_0$ , *HGB* и *H Ret%* от *b Ret%*) связаны через параметр *b*, можно предположить, что возможно прогнозирование *H Ret%* по  $S_0$ , *HGB*. И действительно, между *H Ret%* и  $S_0$ , *HGB* также обнаружена линейная связь, описываемая следующим уравнением:  $H = 1,29S_0 + 9,26$ .

Следует отметить, что динамика показателей гемограммы у отдельных пациентов может не укладываться в предлагаемую схему, на ход лечения могут влиять как сопутствующие заболевания, так и индивидуальные особенности организма. Однако нет доказанных данных о влиянии половых различий на динамику изменения гематологических параметров при лечении ЖДА. Современные представления о системе кроветворения и влиянии на него процессов старения позволяют считать, что болезни крови, возникающие у лиц преклонного возраста, практически не отличаются от болезней крови у более молодых людей [7]. Однако известны факты, доказывающие, что с увеличением возраста процесс железокоррекции при абсолютном дефиците железа в организме происходит менее эффективно за счет снижения обменных процессов, изменения адаптационных возможностей и наличия хронических заболеваний у пожилых людей [2].

Возможно, этот факт не отразился на полученных результатах, так как у лиц преклонного возраста динамика показателей крови на фоне лечения укладывается в представленную схему, описывается *S*-функцией так же хорошо, как и у молодых. Все параметры функции взаимосвязаны таким образом, что изменение любого из них влечет соответствующее изменение всех остальных. Для получения репрезентативных и статистически значимых данных требуется масштабное исследование на популяционном уровне.

Математическое описание позволяет по анализу переменных и параметров, входящих в формулу, прогнозировать развитие процесса при различных воздействиях среды. В настоящей работе показана возможность прогнозирования динамики некоторых показателей гемограммы по значениям параметров аппроксимирующих функций до лечения или в первые дни лечения.

Моделирование динамики эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей гемограммы позволило

с помощью автоматизированного расчета параметров

*S*-функции определять индивидуальный подход к лечению каждого больного ЖДА.

Использование точных методов, в частности математического моделирования, в области практической гематологии позволяет создавать информативные способы прогнозирования функционального состояния эритропоэза, а следовательно, и организма в целом.

## Заключение

1. Применяя *S*-функцию, можно процесс изменения гематологического показателя при лечении ЖДА описать несколькими математическими параметрами, а именно: значением показателя до лечения  $S_0$ , значением показателя на уровне стабилизации  $S_{st}$ , значениями экстремумов функции *a* и *b*, значением максимума функции *M*, параметрами, определяющими кривизну *u* и островершинность функции *c*. Знание количественных и логических зависимостей изменения параметра позволяет интегрировать большое число исходно дискретных лабораторных данных в аксиоматизированную математическую закономерность.

2. Сведения о закономерностях динамики показателей крови в перспективе позволят оптимизировать лечение за счет применения минимальных доз лекарственных препаратов для достижения желаемых изменений показателей гемограммы.

3. Выражение функциональных зависимостей в виде аппроксимационной кривой позволяет выполнять интерполирование — нахождение значе-

ния функции для промежуточных значений аргумента. Этот прием сокращает число исследований, давая возможность по имеющимся узловым точкам судить о динамике процесса.

4. Выражение динамики лечения с помощью S-функции позволяет производить экстраполирование, что важно для решения вопросов, связанных с прогнозированием динамики показателей крови при лечении патологических процессов.

#### Литература

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. *Барановская И.Б., Онищук С.А., Напсо Л.И.* Влияние возраста пациентов на динамику ретикулоцитарных по-

3. казателей гемограммы при лечении железодефицитных анемий // Современные наукоемкие технологии. 2008. № 5. С. 134.
4. *Барановская И.Б., Онищук С.А.* Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. 2008. № 81. С. 129—134.
5. *Барановская И.Б., Онищук С.А.* Моделирование динамики показателей крови при лечении анемий различного генеза // Врач и информационные технологии. 2008. № 2. С. 48—54.
6. *Барановская И.Б., Онищук С.А., Скурда Д.М.* Моделирование динамики показателей крови при лечении анемий универсальной математической функцией // Фундаментальные исследования. 2008. № 2. С. 28—29.
7. *Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е.* Лабораторная диагностика нарушений обмена железа. СПб.: Витал Диагностикс СПб., 2002. 52 с.
8. *Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А. и др.* Клетки крови — современные технологии их анализа. М.: Триада-фарм, 2002. 200 с.
9. *Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В.* Лабораторная гематология. М.; Тверь: Триада, 2006. 224 с.
10. *Bellazzi R., Siviero C.* Mathematical modeling of erythropoietin therapy in uremic anemia. Does it improve cost-effectiveness // Haematologica. 1994. V. 79. № 2. P. 154—164.
11. *Buttarelli M., Temporin V., Ceravolo R. et al.* The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100: its use in the diagnosis and monitoring of post-treatment sideropenic anemia // American Journal of Clinical Pathology. 2004. V. 121. № 4. P. 489—495.
12. *Chapel S.H., Veng-Pedersen P., Schmidt R.L., Widness J.A.* A pharmacodynamic analysis of erythropoietin-stimulated reticulocyte response in phlebotomized sheep // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2000. V. 295. № 1. P. 346—351.
13. *Krzyzanski W., Jusko W.J., Wacholtz M.C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects // European journal of pharmaceutical sciences. 2005. V. 26. № 3—4. P. 295—306.
14. *Ramakrishnan R., Cheung W.K., Wacholtz M.C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after single and multiple doses in healthy volunteers // The Journal of clinical pharmacology. 2004. V. 44. № 9. P. 991—1002.
15. *Woo S., Krzyzanski W., Jusko W.J.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration in rats // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2006. V. 319. № 3. P. 1297—1306.

Поступила в редакцию 20.09.2008 г.

Утверждена к печати 19.03.2009 г.

#### Сведения об авторах

*И.Б. Барановская* — аспирант кафедры физиологии и биохимии Кубанского государственного университета (г. Краснодар).

*С.А. Онищук* — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры общей физики Кубанского государственного университета (г. Краснодар).

#### Для корреспонденции

*Барановская Ирина Борисовна*, тел. 8-961-533-06-80, e-mail: ibi55555@yandex.ru