

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

ВАРЕХА НИКОЛАЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА СЫВОРОТКИ В ОБЩЕЙ
ПОПУЛЯЦИИ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ
СИНДРОМАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО
ОБУЧЕНИЯ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Стуклов Николай Игоревич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 7 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 19 |
| 1.1. Проблематика, связанная с дефицитом железа | 19 |
| 1.1.1 Эпидемиология дефицита железа и анемии | 19 |
| 1.1.2. Классификация дефицита железа | 20 |
| 1.1.3 Патогенез и классификация железodefицитных синдромов | 21 |
| 1.1.4. Дифференциальная диагностика железodefицитных синдромов | 22 |
| 1.1.5. Связь ДЖ и анемии | 23 |
| 1.1.6. Существующие рекомендации по диагностике и лечению железodefицитных синдромов | 24 |
| 1.1.6.1. Варианты дефицита железа, предложенные различными руководствами и рекомендациями в общей популяции | 25 |
| 1.1.6.2. Варианты железodefицитных синдромов и стратегии лечения, предложенные различными руководствами и рекомендациями в когорте пациентов с анемией | 25 |
| 1.2. Проблемы определения и интерпретации лабораторных показателей дефицита железа..... | 28 |
| 1.2.1. Диагностические и аналитические характеристики показателя ферритина сыворотки..... | 30 |
| 1.2.2. Диагностические и аналитические характеристики показателей клинического анализа крови | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3. Искусственный интеллект в лабораторной диагностике дефицита железа . | 36 |
| 1.3.1. Алгоритмы регрессии в диагностике дефицита железа | 41 |
| 1.3.2. Алгоритмы классификации в диагностике дефицита железа..... | 43 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 48 |
| 2.1. База данных | 48 |
| 2.2. Лабораторные исследования | 50 |
| 2.3. Формирование различных групп пациентов по содержанию известного уровня ферритина сыворотки и демографическим данным..... | 50 |
| 2.3.1. Характеристика выборки и принципы разделения пациентов на группы в общей выборке пациентов | 50 |
| 2.3.2. Характеристика выборки и принципы разделения на варианты железодефицитных синдромов в когорте с микро- и нормоцитарными анемиями | 51 |
| 2.3.3. Показатели выборки пациентов с установленным клиническим диагнозом железодефицитная анемия..... | 51 |
| 2.4. Обучение и тестирование алгоритмов машинного обучения | 51 |
| 2.5. Статистический анализ | 55 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 56 |
| 3.1. Определение распространенности дефицита и избытка железа, определение взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка в общей выборке пациентов | 56 |

| | |
|---|----|
| 3.1.1. Эпидемиология дефицита и избытка железа в общей выборке пациентов. | 56 |
| 3.1.1.1. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц женского пола в общей группе, в группе менее 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше | 57 |
| 3.1.1.2. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц мужского пола в общей группе, в группе младше 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше | 59 |
| 3.1.2. Описание данных алгоритма регрессии..... | 60 |
| 3.1.3. Описание данных алгоритма классификации по определению взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка | 61 |
| 3.2. Определение распространенности различных вариантов железодефицитных синдромов, поиск взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки и демографических, лабораторных данных в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями..... | 82 |
| 3.2.1. Эпидемиология дефицита и избытка железа в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями | 82 |
| 3.2.1.1. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц женского пола в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, в группе менее 45 лет, сравнение с показателями пациенток 45 лет и старше | 83 |
| 3.2.1.2. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц мужского пола в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, в группе младше 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше..... | 85 |
| 3.2.2. Описание данных алгоритма регрессии..... | 86 |
| 3.2.3. Описание данных алгоритма классификации по определению взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с | |

| | |
|---|-----|
| демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка | 88 |
| 3.3. Разработка и оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения, обученных и протестированных на общей выборке пациентов..... | 107 |
| 3.4. Разработка и оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения, обученных и протестированных на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями..... | 114 |
| 3.5. Сопоставление точности полученных данных в общей выборке и в выборке с микро -нормоцитарными анемиями, в разных группах по известному уровню ферритина сыворотки в этих когортах | 121 |
| 3.6. Оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения на когорте пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия. Определение факторов, ограничивающих применение данной методики... .. | 127 |
| 3.6.1. Характеристика пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия... .. | 127 |
| 3.6.2. Определение факторов, ограничивающих применение данной методики..... | 130 |
| 3.6.3. Оценка диагностической точности алгоритма регрессии, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия..... | 132 |
| 3.6.4. Оценка диагностической точности алгоритма классификации, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- | |

| | |
|---|------------|
| нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия..... | 132 |
| ОБСУЖДЕНИЕ | 134 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 142 |
| ВЫВОДЫ | 144 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 146 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 147 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 151 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 165 |
| Приложение 1..... | 165 |
| Приложение 2..... | 172 |
| Приложение 3..... | 173 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дефицит железа (ДЖ) является основной причиной анемии во всем мире [52]. Согласно имеющимся данным, железодефицитная анемия (ЖДА), как крайняя степень выраженности ДЖ, диагностирована приблизительно у 1,92 миллиарда человек в мире [68].

Своевременное выявление ДЖ позволяет заранее, до наступления анемии и развития большого количества клинических проявлений сидеропенического синдрома, проводить профилактику его развития [20]. Гораздо чаще ДЖ встречается у лиц женского пола в репродуктивном возрасте, что связано с различием между поступлением железа и его потерями во время менструации в репродуктивном возрасте, а также с высокой частотой хронических заболеваний органов половой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7].

Помимо классической ЖДА, связанной с абсолютным ДЖ (АДЖ), также выделяют функциональный ДЖ (ФДЖ). Такие нарушения кроветворения, протекающие с перераспределением железа на фоне воспаления, определяют, как анемию хронической болезни (АХБ), и как сочетание ЖДА и АХБ – комбинированный ДЖ [32]. Подавляющее большинство случаев анемии в популяции представлено ЖДА и АХБ, в то время как доля постгеморрагической анемии не превышает 17% [3]. Основным лабораторным методом, на котором основано разделение всех вариантов анемий, протекающих с АДЖ или ФДЖ, является определение уровня ферритина сыворотки (ФС).

Все указанные анемии развиваются в условиях железодефицитного эритропоэза, поэтому являются гипо-нормохромными микро- нормоцитарными с низким сывороточным железом (СЖ) и коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ), что с одной стороны, позволяет объединить их в единую группу железодефицитных синдромов (ЖДС), с другой – разделить пациентов с данной патологией на разные группы в зависимости от показателей ФС, причин развития

анемии и демографических показателей. Истинная ЖДА определяется при $ФС < 15$ мкг/л, ЖДА+АХБ – при $15 \leq ФС < 100$ мкг/л, АХБ – при $100 \leq ФС < 300$ мкг/л, анемия без ДЖ – при $ФС \geq 300$ мкг/л. Такое разделение необходимо для принятия решения о диагностическом поиске и патогенетическом лечении анемии с или без использования препаратов железа [38].

Помимо рутинных лабораторных показателей учет возрастных и гендерных характеристик оправдан в связи с тем, что отдельные варианты ЖДС преобладают в отличных друг от друга группах, характеризуются различными показателями запасов железа и связаны с различными по своей сути заболеваниями. Так, ЖДА обычно наблюдается у пациенток женского пола, причем значительно чаще у молодых, АХБ – более характерна для пожилых и коморбидных больных, что изначально может определять различные диагностические подходы при выявлении ДЖ [5, 41, 29]. Таким образом, отдельные ЖДС имеют как разные характеристики, так и отдельные симптоматические, диагностические и лечебные профили [54].

ЖДС представляют собой важную клиническую проблему и часто ассоциированы с гинекологическими, желудочно-кишечными, сердечно-сосудистыми, системными воспалительными и инфекционными заболеваниями, патологией почек и злокачественными опухолями. Для точной их диагностики и поиска связанных с ними заболеваний может потребоваться комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы исследования [69]. Несмотря на сложный процесс гомеостаза железа до сих пор единственным критерием, позволяющим достаточно точно диагностировать различные варианты ЖДС, остается показатель ФС [65].

Применение ФС все еще не является скрининговым методом, используется далеко не всегда, обычно уже при наличии анемии для ее дифференциальной диагностики, ограничивается разными пороговыми значениями, широким диапазоном референсных значений, разницей методов в существующих тест-системах, а также зависимостью показателей феррокинетики от степени и длительности воспаления, что требует в спорных случаях использовать

дополнительные клинические ориентиры (например, возраст и пол, поиск основной причины анемии) и лабораторные показатели, такие как, например, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [31]. Таким образом, важным направлением исследований в настоящее время является поиск более простых, надежных диагностических и прогностических биомаркеров, а также новых подходов к определению основных дифференциально-диагностических критериев ЖДС [57].

В эпоху структурированности электронных медицинских карт, с внедрением искусственного интеллекта (ИИ), методов машинного обучения (МО) и развитием «омиксных» технологий стала возможной разработка систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для совершенствования диагностики в практическом здравоохранении [104, 94, 71].

Алгоритмы МО способны обучаться на основе входящих данных клинических и лабораторных исследований, хранить информацию, а также строить прогнозы. Алгоритмы, поддерживающие СППВР, быстро развиваются, особенно в области предиктивной диагностики, поскольку они быстрые, точные и недорогие. Доказано, что применение алгоритмов МО способно помочь врачам не пропустить, и с достаточной точностью оценить степень ДЖ, и спрогнозировать уровень ФС у пациентов, тем более, что реальное лабораторное исследование не стандартизовано, выполняется не во всех случаях (особенно скрининговое), и отсутствуют общепринятые референтные интервалы (РИ) этого показателя [90].

До настоящего времени в мире опубликован ряд работ, описывающих попытки предсказания уровня ФС с помощью алгоритмов МО, однако в них имеются существенные различия в точности исследования, применяются различные объемы используемых параметров, не всегда характеризующие многие необходимые демографические и лабораторные показатели, требуемые для установления клинического варианта ЖДС, при этом нет данных о таких работах в Российской Федерации [48, 85, 97, 118, 80, 88]. При этом предполагается, что такой подход действительно может существенно упростить и улучшить

диагностическую точность, снизить рабочую нагрузку на медицинский персонал и сократить количество упущенных и/или не диагностированных случаев ДЖ с одной стороны, и помочь рутинно использовать разработанные модели для точной дифференциальной диагностики ЖДС с другой.

Степень разработанности темы исследования

Современные исследования последнего десятилетия демонстрируют высокую эффективность МО в нескольких направлениях. С помощью нейросетей достигнута высокая точность ($R^2 = 0,93$) при прогнозировании сывороточного железа [48], разработана модель для прогноза ФС с корреляцией $r = 0,73$ между предсказанными и измеренными значениями [85]. Многочисленные исследования подтверждают высокую точность МО при дифференциальной диагностике ЖДА, β -талассемии и АХБ: площадь под кривой ROC-анализа (AUC ROC) составила до 0,99, точность до 95,2% [47, 50, 97, 116]. Создан алгоритм для автоматического назначения теста на ФС по данным клинического анализа крови (КАК) и СРБ (AUC ROC = 0,90), внедренный в Нидерландах [80]. Доказано превосходство МО над стандартными протоколами до назначения исследований [88]. Несмотря на достигнутые успехи, остаются нерешенные проблемы: отсутствие единого подхода, недостаточное использование в моделях МО маркеров воспаления, фокусировка большинства исследований исключительно на определении ДЖ без учета возможного его избытка при различных вариантах ЖДС. На момент планирования данного исследования в доступной литературе не найдено работ, посвященных созданию подобных прогностических алгоритмов на репрезентативной популяционной выборке в Российской Федерации, что обосновывает актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Целью исследования является разработка и оценка возможности применения алгоритмов МО для определения статуса железа по прогнозируемому уровню ФС

на основе демографических данных (пол и возраст), параметров КАК, концентрации СРБ и известного уровня ФС в общей выборке пациентов и у больных с различными вариантами ЖДС.

Задачи исследования

1. Определение распространенности дефицита и избытка железа (ИЖ), определение взаимосвязи известного содержания ФС и демографических данных, показателей КАК, СРБ в общей выборке пациентов.
2. Определение распространенности различных вариантов ЖДС, поиск взаимосвязи известного содержания ФС и демографических, лабораторных данных в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями.
3. На основании демографических данных, показателей КАК, СРБ и известного содержания ФС разработать и оценить диагностическую точность полученных алгоритмов МО, обученных и протестированных на общей выборке пациентов (алгоритм регрессии) и в разных по полу, возрасту и известному содержанию ФС группах (алгоритм классификации).
4. На основании указанных выше параметров разработать и оценить диагностическую точность полученных алгоритмов МО, обученных и протестированных на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями (алгоритм регрессии) и в разных по полу, возрасту и известным вариантам ЖДС группах (алгоритм классификации).
5. Сопоставить точность полученных данных в общей выборке и в выборке с микро- нормоцитарными анемиями, а также в разных группах по известному уровню ФС в этих когортах.
6. Оценить диагностическую точность полученных алгоритмов МО на когорте пациентов с клиническим диагнозом ЖДА, выявить факторы, ограничивающие применение данной методики.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в его междисциплинарном подходе, который объединяет методы МО с «омиксными» технологиями и клинической медициной для улучшения диагностики ДЖ и дифференциальной диагностики ЖДС у различных групп пациентов. Используя демографические данные, такие как возраст и пол, а также рутинные лабораторные показатели, такие как КАК, параметры СРБ и известные уровни ФС, проведено масштабное исследование, направленное на создание надежных прогностических алгоритмов на основе инструментов МО для точного предсказания концентрации ФС. Этот многофакторный подход является инновационным, поскольку он учитывает не только гематологические и биохимические параметры, связанные с метаболизмом железа, но и признает потенциальное влияние демографических переменных на оценку статуса железа в организме, тем самым позволяя проводить более персонализированную его оценку. Для моделирования искомой зависимости была использована самая крупная из описанных в литературе обезличенная база данных пациентов, которая составила 62148 человек: «Набор обезличенных демографических и лабораторных данных пациентов для определения ферритина сыворотки» (№ 2025623176, приложение 3) [27].

Для использования в реальной клинической практике разработаны ранее не применявшиеся архитектура и методология обучения, тестирования и сравнения между собой прогностических алгоритмов определения уровня ФС, построенные на принципах анонимизации, структуризации, верификации, присвоения мета классов, с использованием специальных программ и WEB-приложения (<https://med.labhub.online/smarthub>) (приложение 1) как инструментов СППВР для автоматизированной разметки патологии (Патент № 2842609 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/72, G01N 33/49. Способ прогнозирования дефицита железа у пациентов, приложение 2) [22].

Ожидается, что разработанный алгоритм повысит доступность и точность диагностики содержания ФС по сравнению с традиционными методами

определения ДЖ и дифференциальной диагностики ЖДС, позволит внедрить и использовать его в качестве скринингового анализа и будет способствовать более своевременным дифференцированным вмешательствам в различных вариантах ЖДС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предлагаемое исследование сосредоточено вокруг важной задачи внедрения инструментов МО, как раздела ИИ, для оценки возможности получения данных о статусе железа с помощью предсказания уровня ФС. Точная оценка показателей обмена железа имеет важное значение, как для ранней диагностики ДЖ, еще до развития анемии и клинических симптомов ДЖ, так и для дифференциальной диагностики и подбора оптимального обследования и лечения таких состояний, как ЖДА, ЖДА+АХБ и АХБ, а также для заболеваний, связанных с накоплением железа. Теоретическая значимость этого исследования заключается в изучении пересечения между методами МО, лабораторной диагностикой и клинической медициной. Используя демографические данные, КАК, концентрацию СРБ и известные уровни ФС на большой выборке данных и в различных группах по степени ДЖ и вариантам ЖДС, проведено исследование, направленное на построение прогностических алгоритмов, которые могут не только оценивать уровни ФС, но и улучшать понимание сложных взаимосвязей в многомерных клинических данных в диагностике нарушений обмена железа и развития различных вариантов анемий. Применение алгоритмов МО может пролить свет на критически важные идеи относительно взаимодействия различных биомаркеров, которые влияют или наоборот определяются уровнем ФС, продвигая теоретическую основу для понимания взаимосвязи метаболизма железа и кроветворения при различных вариантах дефицита и избытка железа с и без анемии.

Данное исследование может привести к улучшению технологий скрининга оценки статуса железа, тем самым предоставив врачам мощные инструменты для

быстрого и точного выявления лиц с субклиническим и клинически значимым изменением уровня железа в крови. Используя известные данные, поставщики медицинских услуг смогут внедрять более эффективные и экономичные методы скрининга как в условиях оказания первичной медико-санитарной, так и специализированной помощи. Прогнозирование уровня ФС с помощью МО позволит своевременно выявлять группы риска, организовывать необходимые профилактические, проводить таргетированные диагностические и лечебные мероприятия, снижая бремя заболеваний, связанных с дисбалансом железа в организме.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование, одобренное этическим комитетом РУДН. Анализ основан на деидентифицированных данных 62 148 пациентов за 2017–2024 гг., полученных из информационных систем четырех сетевых лабораторий. Включались пациенты ≥ 18 лет с одномоментным определением КАК, СРБ и ФС. Сформированы три выборки: общая ($n=62\ 148$), пациенты с микро- нормоцитарными анемиями ($n=9\ 771$) и внешняя валидационная ($n=100$).

Формирование групп проведено по уровню ФС, в общей выборке выделены: абсолютный ДЖ (ФС <15 мкг/л), возможный ДЖ (ФС $15-100$ мкг/л), отсутствие ДЖ (ФС $100-300$ мкг/л), ИЖ (ФС ≥ 300 мкг/л). В когорте с анемиями: ЖДА (ФС <15 мкг/л), ЖДА+АХБ (ФС $15-100$ мкг/л), АХБ (ФС $100-300$ мкг/л), анемия без ДЖ (ФС ≥ 300 мкг/л). Все группы стратифицированы по полу и возрасту (<45 и ≥ 45 лет). Модели протестированы на независимой выборке пациентов с верифицированным диагнозом ЖДА, в которой проведен анализ клинических случаев с максимальными расхождениями прогноза для выявления ограничений метода.

С помощью МО решали две задачи: регрессия (количественный прогноз ФС) и классификация (отнесение к диапазону ФС). Использован фреймворк

LightAutoML с алгоритмами линейной регрессии и градиентного бустинга (LightGBM). Данные разделены на обучающую и тестовую выборки (4:1) с пятикратной кросс-валидацией.

Оценку качества полученных данных проводили методом регрессии, когда определяли коэффициент детерминации (R^2), медианную абсолютную ошибку (MedAE), среднюю абсолютную ошибку в процентах (MAPE), корень из среднеквадратичной ошибки (RMSE) и методом классификации с получением данных AUC ROC, определением чувствительности и специфичности. Статистическую обработку проводили в GraphPadPrism 8.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ДЖ (ФС <100 мкг/л) выявляется в общей популяции чаще, чем ИЖ (61,2% и 12,0% соответственно, $p < 0,001$), определена высокая частота ДЖ именно у женщин (75,8%), особенно в репродуктивном возрасте (89,5%), что делает эту группу пациентов наиболее подверженной риску развития анемии. Для точного прогнозирования уровня ФС в общей популяции, как и ожидалось, наиболее значимыми факторами определены возраст, лабораторные маркеры воспаления, гемоглобин (HGB) и параметры эритроцитов.
2. ЖДА и ЖДА+АХБ (ФС <100 мкг/л) у пациентов с микро- нормоцитарными анемиями имеют выраженную гендерно-возрастную специфичность и выявлены у подавляющего большинства лиц женского пола (80,6%), достигая максимума в репродуктивном возрасте (93,5%), в то время как у мужчин их распространенность существенно ниже (31,3%, $p < 0,001$). При этом противопоказания к терапии препаратами железа (ФС ≥ 300 мкг/л) наиболее характерны для пациентов мужского пола (39,0%) и крайне редки у женщин, особенно моложе 45 лет (1,7%). Для точного прогнозирования уровня ФС на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, наиболее значимыми факторами, помимо указанных в общей выборке, определены показатель

анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV), количество эритроцитов (RBC), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) (для всех $p < 0,001$).

3. Регрессионный анализ на общей выборке пациентов подтвердил адекватную предсказательную способность модели ($R^2 = 0,71$). Классификационный анализ выявил, что алгоритм обладает наивысшей диагностической значимостью для группы женщин с возможным ДЖ (AUC ROC = 0,75, чувствительность 92,0%). Наименее эффективно алгоритм классифицировал пациентов с ИЖ, что проявляется в низкой чувствительности (16,5%) при сохранении высокой специфичности (99,3%).
4. Регрессионный анализ на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями подтвердил высокую предсказательную способность ($R^2 = 0,70$). Классификационный анализ показал, что алгоритм наиболее эффективен для диагностики ЖДА у женщин (ФС <15 мкг/л, AUC ROC = 0,91, чувствительность 82,3%). Минимальная эффективность алгоритма отмечена для группы с АХБ ($100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л), где наблюдается низкая чувствительность (26,9%) при сохранении высокой специфичности (95%).
5. Наиболее точные результаты разработанные алгоритмы показывают при наличии анемии, низких показателях ФС у пациенток женского пола. При разработке регрессионных и классификационных алгоритмов МО в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями результаты оказались более точными, чем в общей группе у лиц мужского и женского пола как моложе 45, так старше 45 лет включительно (все $p < 0,001$).
6. Алгоритм МО, обученный и протестированный на когорте пациентов с установленным клиническим диагнозом ЖДА, продемонстрировал удовлетворительную точность прогноза ФС при внешней валидации выборки пациентов. Основными ограничениями применения данного алгоритма являются терапия препаратами железа, гемотрансфузии и значительный временной интервал между анализами КАК, СРБ и определением прогностического ФС (2-3 недели). Применение алгоритма МО требует

обязательного учета клинического контекста и рекомендовано только для первичного скрининга при предполагаемом клиническом диагнозе ЖДА.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы используются на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН. Алгоритмы МО, внедрены в практическую работу отделения медицинской профилактики №3 ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121 Департамента здравоохранения города Москвы» (Акт о внедрении результатов диссертационной работы от 19.08.2025).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность обеспечивается репрезентативным объемом выборки (62 148 пациентов), длительным периодом сбора данных (2017–2024 гг.), использованием сертифицированного лабораторного оборудования, современных алгоритмов МО с кросс-валидацией и внешней валидацией на независимой выборке. Апробация проведена на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН. Материалы исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня: XVII Межрегиональной научно-практической конференции «Весенняя сессия Московского городского научного общества терапевтов: терапевтические прорывы» 22 мая 2024 года; XXX Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Национальные традиции клинической лабораторной диагностики», 18 марта 2025 года; Научно-практическая конференция «Госпитальная терапия: вчера, сегодня, завтра», 23 апреля 2025 года; XXX Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни», 30 сентября 2025г.

Публикация результатов исследования

По результатам диссертации опубликовано 7 работ, из них SCOPUS/WoS – 4, RSCI/BAK – 2, перечень РУДН – 1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. внутренние болезни по направлениям: 1 – изучение этиологии, патогенеза и распространенности состояний и заболеваний (анализ эпидемиологии ДЖ и ИЖ); 2 – изучение патофизиологических проявлений с использованием лабораторных методов (исследование взаимосвязей показателей крови с уровнем ФС); 3 – совершенствование дифференциальной диагностики болезней внутренних органов (разработка алгоритмов диагностики ЖДА, АХБ и их сочетания); 6 – использование системы интеллектуального анализа данных, методов искусственного интеллекта в клинической практике (создание прогностических моделей и WEB-приложения).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, в своем составе имеет 36 таблиц и 52 рисунка, 3 приложения. По структуре имеет оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 118 источников (44 отечественных и 74 зарубежных).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблематика, связанная с дефицитом железа

1.1.1 Эпидемиология дефицита железа и анемии

ДЖ является наиболее распространенным дефицитом питательных веществ в мире, основной причиной анемии примерно у 2 млрд. человек, а латентные состояния отмечаются у 3,6 млрд. населения. Особенно часто ДЖ затрагивает детей, женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе и людей, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода. По опубликованным оценкам, во всем мире от анемии страдают полмиллиарда женщин в возрасте 15 – 49 лет и 269 миллионов детей в возрасте 6 – 59 месяцев. В 2019 г. 30% (539 миллионов) небеременных женщин и 37% (32 миллиона) беременных женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдали от анемии [64].

По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) бремя влияния распространенности анемии на общественное здравоохранение классифицируется на умеренное – от 5 до 19,9%, среднее – от 20 до 39,9% и тяжелое – 40% и более [108].

В мире АХБ занимает второе место по распространённости анемий после ЖДА. При некоторых хронических заболеваниях эта анемия встречается у подавляющего числа больных. Частота анемии среди пожилых и престарелых пациентов колеблется от 2,9 до 61% у лиц мужского и от 3,3 до 41% у лиц женского пола. Наоборот, в молодом и зрелом возрасте это состояние чаще встречается у последних. Среди госпитализированных пожилых пациентов частота анемии достигает 36 – 80%, а среди амбулаторных больных – 5 – 14%.

Почти у половины пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани также диагностируется анемия. Более чем у 25% больных хроническими заболеваниями почек (ХБП) регистрируется анемия с уровнем HGB менее 100 г/л [2], а у больных раком ее частота составляет 77% у мужского и 68% у женского пола [4].

В 2020 году в России анемия была зарегистрирована у 1,4 миллионов человек. Из них 438,9 тысячи получили такой диагноз впервые. Исследование более 8 тысяч взрослых пациентов амбулаторного звена показало, что анемия встречалась у женщин в 12 – 13% случаев, что во многом связано с дисбалансом между поступлением железа и его менструальными потерями в репродуктивном возрасте. При этом у лиц женского пола в возрасте 40 – 49 лет её частота достигала 21 – 22%. В этой возрастной группе высокая частота обусловлена уже имеющимся ДЖ и появлением хронических заболеваний женской репродуктивной системы и органов ЖКТ [37].

У пациентов мужского пола этот показатель был значительно ниже – 2,8 – 5,6%, пик приходился на возрастную категорию 60 – 69 лет и составлял 21%. Согласно статистическим исследованиям в этой группе с 30 до 59 лет анемия практически не встречается [12].

Эксперты считают, что основными причинами широкого распространения анемии в России являются неправильное питание и недостаток железа в рационе, а также низкая осведомленность населения об этом состоянии.

По информации Росстата за 2021 год, анемия (без уточнения причин) встречается у 35,5% беременных женщин, причем её частота существенно не меняется с годами (в 2019 году – 36%).

Среди лиц пожилого возраста анемия регистрируется, по разным оценкам, в 23 – 46% случаев. Особенно часто она встречается у пациентов старше 80 лет. В основном у пожилых людей причина возникновения анемии связана с дефицитом веществ в организме или с хроническими заболеваниями [13].

1.1.2. Классификация дефицита железа

Всестороннее понимание метаболизма железа имеет решающее значение для того, чтобы ориентироваться в сложностях диагностики ДЖ. Это связано с тем, что диагностические показатели часто отражают различные аспекты метаболизма железа, в частности: состояние депо железа, эффективность его

доставки к эритроидным предшественникам костного мозга и состояние эритроцитов, которые представляют собой самый большой его функциональный компартмент. По мере прогрессирующего истощения депо железа ДЖ прогрессирует через три обычно описываемые стадии: 1) истощение запасов железа, 2) железодефицитный эритропоэз без анемии (латентный дефицит железа (ЛДЖ)) 3) ЖДА [73].

1.1.3 Патогенез и классификация железодефицитных синдромов

Выделяют два патомеханизма, которые вызывают ДЖ [111]. АДЖ, также называемый истинным ДЖ, отражает «пустые запасы» железа, например, после эпизодов хронического кровотечения или снижения поступления и усвоения железа с пищей [52]. ЖДА – самый распространенный вид анемии, который связан с АДЖ в организме человека.

Напротив, ФДЖ (относительный, перераспределительный ДЖ) описывает снижение уровня циркулирующего железа при нормальных запасах железа, связанного с воспалением и удержанием железа макрофагами у пациентов с инфекционными, аутоиммунными и онкологическими, а также другими хроническими заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ХБП или воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [112]. АХБ – второй по распространенности тип анемии, возникающий вследствие хронического воспаления и развития ФДЖ после ЖДА [8].

Диагностика АДЖ основана на сниженном уровне ФС, который является суррогатным маркером запасенного железа, в то время как у пациентов с ФДЖ ФС находится в референсных значениях или повышен, поскольку этот показатель также является цитокин-индуцируемым белком острой фазы воспаления. Поскольку уровни циркулирующего железа снижаются и при АДЖ, и при ФДЖ, оба состояния проявляются снижением уровня СЖ и КНТЖ из-за низкой доступности железа, и приводят в итоге к развитию схожей по морфологическим критериям гипо-нормохромной, микро- нормоцитарной анемии [110].

Примечательно, что у пациентов с воспалительными заболеваниями и ФДЖ может развиваться сопутствующий АДЖ за счет повторяющихся эпизодов кровотечения и/или сниженной абсорбции железа – комбинированный (смешанный) ДЖ, приводящий к развитию смешанного ЖДС, который в литературе при развитии анемии обозначается как ЖДА+АХБ. Выявление таких пациентов является сложной задачей, поскольку не существует единого диагностического лабораторного маркера.

1.1.4. Дифференциальная диагностика железодефицитных синдромов

Все анемии, развитие которых связано с длительным снижением уровня СЖ и КНТЖ, характеризуются общими чертами в виде постепенного снижения как концентрации гемоглобина, так и размеров эритроцитов, объединяются в понятие ЖДС. В клинической практике часто возникает необходимость проведения дифференциации между различными вариантами ЖДС, поскольку эти группы преобладают в популяции и требуют различных терапевтических подходов. Дополнительную информацию может предоставить определение лабораторного параметра воспаления – концентрации СРБ. При ЖДА ФС понижен (<15 мкг/л), СРБ в норме, при АХБ ФС в норме или повышен (≥ 100 мкг/л), СРБ повышен, а промежуточные варианты трактуются как ЖДА+АХБ [20]. Такое разделение крайне важно на первых этапах обследования пациента, так как позволяет, с одной стороны, эффективно искать и воздействовать на причины таких анемий (при ЖДА – это нарушение всасывания, всасывания железа, его повышенная потеря или потребность в нем, при АХБ – инфекция, опухоль или системное воспаление, другие длительно протекающие хронические заболевания, при ЖДА+АХБ – все перечисленные обстоятельства), а с другой, определяет патогенетический подход к коррекции анемии, связанный с назначением тех или иных препаратов железа, эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) или их сочетания.

1.1.5. Связь ДЖ и анемии

Согласно данным литературы, ДЖ является одним из самых распространенных дефицитных состояний в мире [114]. У женщин детородного возраста анемия стоит на первом месте по встречаемости, в развивающихся странах ее частота составляет около 47% [17]. Наиболее частыми причинами ее развития у женщин репродуктивного возраста является ДЖ, то есть дисбаланс между обильными или продолжительными кровотечениями, беременностью, интенсивными нагрузками и недостатком поступления железа с пищей [108]. У мужчин ДЖ встречается реже, чем у женщин и составляет от 18 до 26% [81]. Основными причинами развития ДЖ среди мужчин является кровопотеря из ЖКТ, а также нарушения всасывания железа, например, при ВЗК или других энтеритах [17]. Согласно данным недавно опубликованного исследования по изучению популяционных показателей ФС у женщин в Московской агломерации был выявлен ДЖ в 61%. Исходя из этого можно сделать вывод, что эта проблема затрагивает женщин любого возраста [38]. Стоит отметить, что после менопаузы распространенность ДЖ среди женщин приближается к показателям среди мужчин и составляет примерно 1,4 – 4% в общей популяции [84]. Статистические данные указывают на то, что его распространенность среди пожилых значительно варьируется в разных подгруппах. Так, ДЖ был диагностирован у 16,6 – 25% негоспитализированных пожилых людей и у 15 – 65% госпитализированных пожилых людей, то есть отражает тяжесть течения основного заболевания и коморбидность [77]. Таким образом, проблема ДЖ касается многих социальных групп, а ЖДА является основной по частоте встречаемости анемией в мире.

АХБ является вторым по распространенности видом анемии после ЖДА и развивается у пациентов при хронических воспалительных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. По оценкам Национального Общества Детских Гематологов и Онкологов (НОДГО) у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями сердца и почек, распространенность анемии может

достигать 95% [43]. В связи с данными причинами АХБ чаще развивается у лиц пожилого возраста. По оценкам, распространенность анемии в пожилом возрасте варьирует от 2,9% до 61% у мужчин и от 3,3% до 41% у женщин [49, 103].

При многих заболеваниях патогенез железодефицитных состояний носит смешанный характер, особенно при ВЗК, опухолях, локализованных на слизистых оболочках. Часто этиология связана с кровопотерей и нарушением всасывания, а также с воспалительными и опухолевыми процессами [35]. Сочетание ЖДА и АХБ чаще затрагивает лиц женского пола, так как женщины больше мужчин имеют изначально низкие запасы железа, которые связаны с регулярной кровопотерей [36]. Наиболее уязвимой группой являются беременные женщины, где такая комбинация встречается более, чем в половине случаев [11].

1.1.6. Существующие рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных синдромов

Рекомендации по диагностике и лечению ДЖ значительно отличаются в разных группах [96]. Хотя все документы признают ФС основным маркером ДЖ, рекомендуемые пороговые значения существенно отличаются друг от друга. При воспалительных процессах ФС выступает в роли белка острой фазы, его уровень повышается, поэтому при подозрении на острое или хроническое воспаление рекомендуется определить показатели СРБ [60] и СОЭ, которые согласно руководству Британского общества гастроэнтерологов (BSG, 2021), являются дополнительными маркерами дифференциальной диагностики между АДЖ и ФДЖ. Многие из рекомендаций также предлагают использовать КНТЖ в качестве подтверждающего теста для диагностики ДЖ. Подходы к дифференциальной диагностике различных вариантов ЖДС указаны в Таблице 1. В целом, уровни ФС <100 мкг/л и КНТЖ <20% служат контрольными показателями для принятия решения о необходимости назначения препаратов железа при большинстве клинических состояний.

1.1.6.1. Варианты дефицита железа, предложенные различными руководствами и рекомендациями в общей популяции

Согласно рекомендациям ВОЗ, ФС <15 мкг/л является диагностическим критерием АДЖ. При этом наличие сопутствующего воспаления, повышающего уровень ФС, требует применения более высокого порога для исключения ДЖ – значения ФС >70-100 мкг/л [113]. Верхний предел ФС часто указывается на уровне <300 мкг/л у взрослых, с некоторой вариабельностью в зависимости от лаборатории и изучаемой популяции. Большинство лабораторий сообщают о верхних пределах около 300 – 400 г/л у лиц мужского и 150 – 200 мкг/л у женского пола [51]. ФС >500 мкг/л расценивается как значительное превышение запасов железа в депо и требует углубленного обследования для выявления причин [113].

1.1.6.2. Варианты железодефицитных синдромов и стратегии лечения, предложенные различными руководствами и рекомендациями в когорте пациентов с анемией

ЖДА: ФС <15 мкг/л. Это установленный пороговый уровень ФС для определения отсутствия железа в депо как основной причины анемии в общей популяции, у беременных в I триместре, а также согласно Руководству Британской Колумбии (BCG, 2019) у взрослых и Британскому обществу гастроэнтерологов (BSG, 2021) в комбинации с КНТЖ <20% (Таблица 1) [113].

ЖДА+АХБ и АХБ: $15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л и $100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л. Комбинированный ДЖ подозревается у пациентов с признаками системного воспаления при показателях ФС <100 мкг/л и КНТЖ <20%. Эти пороговые значения рекомендованы Европейской организацией по борьбе с болезнью Крона и колитом (ЕССО, 2015), Британским обществом гастроэнтерологов (BSG, 2021). То есть, у пациентов с биохимическими (высокие значения СРБ и др.), клиническими (диарея, рвота и др.) или инструментально подтвержденными признаками воспаления, предел ФС для определения истощения его запасов увеличен до 100 мкг/л. Уровень ФС у больных ВЗК <30 мкг/л в комбинации с КНТЖ <20%

свидетельствует о ЖДА (латентное заболевание, без воспаления), 30 – 100 мкг/л – о сочетании ЖДА и АХБ, >100 мкг/л – АХБ. Терапия препаратами железа отличается в зависимости от варианта ЖДС, но в любом случае их применяют для нормализации концентрации HGB и запасов железа в организме (ФС >30 мкг/л для ЖДА, >100 мкг/л для АХБ). Лечение ВЗК, осложненной ЖДА, осуществляется пероральными и парентеральными формами препаратов железа при концентрации ФС <100 мкг/л. Пациентам с ВЗК, осложненной АХБ (ФС >100 мкг/л), имеющим недостаточный эффект от оптимизации терапии и внутривенных препаратов железа, могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз, целевой уровень HGB – 120 г/л [63].

Европейское кардиологическое общество (ESC, 2021), Фонд Американского Колледжа Кардиологии (ACCF, 2017), Американская Ассоциация Кардиологов (АНА, 2017), Российское кардиологическое общество (РКО, 2024) относят уровень ФС <100 мкг/л к ЖДА, 100 – 299 мкг/л и КНТЖ <20% к комбинированному ДЖ при ЖДА+АХБ, и ≥ 300 мкг/л к АХБ. Назначение пероральных препаратов железа пациентам с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уровнем ФС <100 мкг/л или в диапазоне 100 - 299 мкг/л при уровне КНТЖ <20% без анемии не рекомендуется в связи с их неэффективностью. Внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется таким пациентам, если есть симптомы ХСН и ФВЛЖ <45% с целью регресса клинических проявлений, улучшения функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН. Также, внутривенное введение железа рекомендуется симптомным пациентам с ХСН и ФВЛЖ <50%, недавно госпитализированным по поводу ХСН с ФС <100 мкг/л, или ФС в диапазоне 100 - 299 мкг/л при уровне КНТЖ <20% с целью уменьшения риска госпитализаций. У пациентов с ХСН не рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа) для лечения анемии, т.к. они не улучшают клинические исходы, но увеличивают частоту тромбоэмболических осложнений [16].

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек», 2012), Европейские рекомендации по наилучшей практике в нефрологии (ERBP, 2013), Британский Национальный центр клинических рекомендаций (UK NICE, 2021), Японское общество диализной терапии (JSDT, 2017), Научное Общество нефрологов России (НОНР, 2024) для определения пациентов с ХБП и ЖДА в качестве порогового значения рекомендуют уровень ФС <100 мкг/л и КНТЖ <20%. Кроме того, они предполагают, что большинство пациентов с ХБП (включая пациентов, находящихся на диализе) с уровнем ФС ≥ 300 мкг/л имеют нормальные запасы железа в костном мозге, определяющие диапазон 100 – 299 мкг/л, где можно рассмотреть комбинированную форму ЖДС (ЖДА+АХБ). Пациентам с ХБП и анемией при КНТЖ <20% и уровне ФС <100 мкг/л рекомендуется назначение препаратов железа [15, 14]. Пациентам с ХБП и анемией ниже 100 г/л, сохраняющейся после коррекции ДЖ (КНТЖ >20% и уровень ФС >100 мкг/л), назначаются ЭСП [14].

Европейское общество терапевтической онкологии (ESMO, 2018), Немецкое общество гематологии и онкологии (DGHO, 2022), Национальное гематологическое общество (НГО, 2024), Ассоциация онкологов России (АОР, 2024), Российское общество онкогематологов (РОО, 2024), Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO, 2024) устанавливают пороговое значение ФС <100 мкг/л и КНТЖ <20% для определения пациентов с ЖДА и необходимости терапии препаратами железа, ФС >100 мкг/л, КНТЖ <20% и СРБ >5 нг/мл – для определения ЖДА+АХБ (ESMO, 2018) и ФС от 100 до 800 мкг/л и КНТЖ <20% (Немецкое общество гематологии и онкологии (DGHO, 2022), Клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях», 2024).

Анемия без ДЖ: ФС ≥ 300 мкг/л. Согласно вышеперечисленным критериям различных руководств и клинических рекомендаций, пациентов с ФС >300 мкг/л

при любом, даже низком КНТЖ, как правило, причисляют к группе пациентов без ДЖ.

Таблица 1 – Подходы определения ЖДС при разных состояниях, * - при КНТЖ < 20%

| Абсолютный дефицит железа (ЖДА) | Смешанный дефицит железа (ЖДА+АХБ) | Функциональный дефицит железа (АХБ) |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| ФС <15 мкг/л | | |
| ВОЗ, BCG (2019), BSG (2021) | | |
| ФС <30 мкг/л * | ФС 30 - 100 мкг/л * | ФС >100 мкг/л * |
| Е | | |
| ФС <100 мкг/л * | ФС 100 - 299 мкг/л * | ФС >300 мкг/л * |
| К | | |
| ФС <100 мкг/л * | | ФС >100 мкг/л * |
| Е | | |

Примечание: КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, ЖДА – железodefицитная анемия, АХБ – анемия хронических заболеваний, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, BCG – Руководство Британской Колумбии, BSG – Британское общество гастроэнтерологов, ECCO – Европейской организацией по борьбе с болезнью Крона и колитом, KDIGO – Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек, ERBP – Европейские рекомендации по наилучшей практике в нефрологии, UK NICE – Британский Национальный центр клинических рекомендаций, JSOT – Японское общество диализной терапии, НОНР – Научное Общество нефрологов России, АНА – Американская Ассоциация Кардиологов, РКО – Российское кардиологическое общество, ACCF – Фонд Американского Колледжа Кардиологии, ESC – Европейское кардиологическое общество, ESMO – Европейское общество терапевтической онкологии, DGHO – Немецкое общество гематологии и онкологии, НГО – Национальное гематологическое общество, АОР – Ассоциация онкологов России, РОО – Российское общество онкогематологов, RUSSCO – организация «Российское общество клинической онкологии».

1.2. Проблемы определения и интерпретации лабораторных показателей дефицита железа

На интерпретацию результатов лабораторных исследований в диагностике ДЖ влияет множество клинических, социальных и демографических факторов: возраст, пол, этническая принадлежность, беременность, курение, высота

населенного пункта над уровнем моря, а также циркадные ритмы [30]. Воспалительные и инфекционные заболевания могут маскировать ДЖ, повышая уровень ФС и снижая концентрацию СЖ и трансферрина. При заболеваниях печени повышается уровень ФС, при этом уровни гепсидина и трансферрина снижаются. При заболеваниях почек повышается уровень гепсидина и снижается усвоение железа. При беременности потребности организма в железе значительно вырастают. Хроническое употребление алкоголя приводит к повышению уровня ФС [42].

Стандартная оценка статуса железа основывается на измерении концентрации биомаркеров в периферической крови. В последние десятилетия диагностическим стандартом ДЖ является низкая концентрация ФС крови [113]. Однако, ни один тест не является универсально надежным в различных клинических ситуациях. Таким образом, для комплексной оценки статуса железа требуется сочетание лабораторных тестов и клинических данных.

В современных медицинских лабораториях используются полностью автоматизированные анализаторы для определения рутинных биохимических и гематологических маркеров обмена железа. При клиническом подозрении на ДЖ первым обычно назначается КАК, который даёт представление об уровне HGB, гематокрита (HCT) и эритроцитарных индексах. Однако с помощью этих гематологических параметров невозможно выявить ДЖ на ранней стадии. К тому же уровень ФС может быть скомпрометирован воспалением, хроническими заболеваниями и другими факторами.

Несмотря на то, что для уточнения диагноза в случае воспаления были предложены такие биомаркеры, как СРБ, растворимые рецепторы трансферрина (рТФ), гепсидин, окончательная диагностика ДЖ остаётся сложной задачей. В связи с этим было разработано большое количество диагностических критериев и пороговых значений, однако консенсус в отношении окончательных значений по-прежнему не достигнут.

Биохимический и клинический ответ на терапию железом - один из самых

надежных маркеров ДЖ. Однако в качестве первичной диагностической стратегии мониторинг изменений данного маркера неэффективен с точки зрения затрат. Кроме того, он может вызывать побочные эффекты и должен применяться только в случаях, когда есть обоснованные диагностические подозрения и получены неоднозначные биохимические результаты. Как правило, перед началом терапии требуется биохимическое подтверждение состояния метаболизма железа в организме [39].

1.2.1. Диагностические и аналитические характеристики показателя ферритина сыворотки

Ферритин представляет собой макромолекулу (молекулярная масса (ММ) - 440 кДа), состоящую из 24-субъединичной белковой оболочки, называемой апоферритином [100]. Молекула ферритина является полой и может инкапсулировать в среднем 4500 ионов двухвалентного железа. Такой механизм хранения является нетоксичным. Подобная секвестрация защищает клетки и ткани от потенциально вредного воздействия «свободного» железа [107].

Выступая в качестве хранилища железа в организме, ФС играет ключевую роль в поддержании баланса данного микроэлемента. Специфические белки могут способствовать контролируемому высвобождению железа из этих запасов. Хотя такие белки чаще локализуются в тканях (преимущественно в печени, селезенке, мышцах и костном мозге), незначительная их часть циркулирует в крови. Тем не менее, именно концентрация ФС остается надежным показателем запасов железа в организме [24]. Например, 1 мг/л ФС соответствует примерно 8 мг запасенного железа в стабильных условиях [76]. У здорового человека концентрация ФС коррелирует с запасами железа, определяемыми с помощью биопсии печени [62]. Таким образом, ФС является достаточно точным клиническим маркером для диагностики расстройств, связанных с ДЖ.

Тем не менее, задача определения референсных интервалов (РИ) и диагностических порогов концентрации ФС остается актуальной. Существуют

значительные несоответствия между данными различных групп ЖДС, лабораторий и производителей тест-систем, что обуславливает вариации в определениях РИ, используемых аналитических методов и демографических характеристиках исследуемых групп населения.

Диагностическая значимость результатов исследования ФС зависит от вышеуказанных факторов. Например, ВОЗ считает, что значения ФС ниже 15 мг/л у взрослых и 12 мг/л у детей являются высокоспецифичными, но низкочувствительным показателем для ДЖ [113]. Согласно другим данным, концентрация ФС 30 мг/л является одновременно чувствительным (92%) и специфичным (98%) уровнем для выявления ДЖ [87]. Кроме того, эпидемия ожирения вносит определенные коррективы, так как общепринятые РИ ФС могут быть не применимы к людям с высоким индексом массы тела, так как концентрация ФС у них может быть выше [45]. Таким образом, клиническая значимость ФС в случае оценки с использованием традиционных РИ может привести к неправильной интерпретации показателя и, соответственно, к неверному назначению терапии.

Основная трудность при оценке клинического значения ФС при ДЖ, ЖДА, а также АХБ, связана с тем, что ФС также является белком острой фазы. В связи с этим в случае инфекции, воспаления, ХСН, ХБП, злокачественных новообразований и некоторых других состояний, концентрация ФС крови может повышаться, таким образом маскируя ДЖ. В подобных клинических случаях выявить ДЖ сложно, а дифференциальная диагностика ЖДА и АХБ затруднена.

Аналитические лабораторные характеристики теста ФС имеют большое значение. В настоящее время для измерения ФС доступны многочисленные иммунологические методы (например, иммуноферментный (ИФА) или хемилюминесцентный анализ (ИХЛА)), и реакция агглютинации (например, турбидиметрия или нефелометрия). Однако, значения ФС, близкие к диагностическим или терапевтическим пороговым значениям, подвержены колебаниям между различными методами, которые обусловлены неполной

стандартизацией анализа, несмотря на введение нескольких международных эталонных стандартов ФС [55]. Несмотря на эти ограничения, Международный консорциум по гармонизации клинических лабораторных результатов недавно заявил, что для ЖДА следует использовать единые пороговые значения ФС, поскольку существует достаточная гармонизация между анализами для принятия клинических решений [75]. Так, согласно мета-анализу данных 148 исследований, средняя погрешность, выраженная коэффициентом вариации (coefficient of variation, CV), между методами определения ФС составила $8,9 \pm 8,7\%$ (ДИ 7,44 – 10,35%; $n = 136$). Объединенный коэффициент регрессии составил 0,985 среди всех проанализированных методов и 0,984 при сравнении нерадиометрических и радиометрических методов, без статистических различий в диапазоне концентрации ФС от 2,3 до 1454 мкг/л. Другой отчет включал пять отдельных образцов сыворотки, проанализированных на пяти широко используемых анализаторах: Abbott Architect, Beckman Access, Roche Elecsys, Siemens Centaur, Siemens Immulite-2000. Среди полученных измерений CV составил от 10 до 14% при концентрации ФС от 20 до 293 мкг/л [67]. Данные опроса Колледжа американских патологов 2017 года, проведенного в более чем 1800 лабораториях с использованием 14 коммерчески доступных тест-систем, показали в среднем 5,9% CV. Таким образом, лабораторные методы, наиболее часто используемые для определения концентраций ФС, имеют сопоставимую точность.

РИ и CV также отличаются в зависимости от коммерчески доступных тест-систем в РФ (Таблица 2). Данные РИ в инструкциях к реагентам рассматриваются в качестве рекомендованных. В каждой лаборатории должны быть утверждены собственные РИ, однако на практике в медицинских лабораториях это трудноосуществимо.

Таблица 2 – Примеры РИ и CV некоторых коммерческих тест-систем по определению ФС

| Тест-система / метод | РИ, мкг/л | | Каталожный номер | в пределах лаборатории (общее значение) | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Мужчины, взрослые | Женщины, взрослые | | Среднее ФС 13 мкг/л: CV | Среднее ФС 323 мкг/л: | Среднее ФС 1081 мкг/л: |
| / ИХЛА | | | | | | |
| AU/DxС AU (Beckman Coulter) / латексный иммунотурбидиметрический анализ | | | | $\leq 7,0\%$ | | |
| Ферритин латекс (ВекторБест) / латексный иммунотурбидиметрический анализ | | | | $\leq 7,0\%$ | | |
| Ферритин-ИФА-БЕСТ (ВекторБест) / ИФА | Средняя концентрация ФС 125 | Средняя концентрация ФС 86 | | $\leq 8,0\%$ | | |
| (Roche) / ЭХЛА | | | | Среднее ФС 1,8 мкг/л: CV | Среднее ФС 414 мкг/л: | Среднее ФС 1406 мкг/л: |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Ф иммунофлуориметри ческий анализ Roche) / латексный | | | | Среднее ФС 8,8 мкг/л: CV | Среднее ФС 223 мкг/л: | Средне е ФС 781 мкг/л: |
|--|--|--|--|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|

Примечание: ФС – ферритин сыворотки, РИ – референсный интервал, CV – коэффициент вариации, ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ, ИФА – иммуноферментный анализ, ЭХЛА – электрохемилюминесцентный анализ.

1.2.2. Диагностические и аналитические характеристики показателей клинического анализа крови

Несколько показателей КАК могут дать ценную информацию о патофизиологии анемии. В клинко-диагностических лабораториях показатели КАК измеряются автоматизированными приборами, которые определяют концентрацию гемоглобина, количество клеток, дифференцируют типы клеток с помощью проточной цитометрии, обеспечивая высокую точность и скорость исследования. Как отмечалось ранее, ДЖ может быть клинически значимым даже при отсутствии симптомов анемии (например, ДЖ без анемии). В подобных случаях КАК может быть менее информативным скрининговым инструментом, поскольку такие показатели, как HGB, HCT, RBC, MCV, MCH, MCHC и ширина распределения эритроцитов (RDW), не выходят за пределы РИ (наряду с морфологией эритроцитов в мазке периферической крови) [39].

Снижение же HGB на 10 - 20 г/л может произойти без значимых изменений MCV. Своевременное обнаружение таких изменений диагностически ценно, так как высокий уровень эритроцитов в сочетании со сниженным MCV может указывать на талассемию или, возможно, на ДЖ у пациента с полицитемией [44]. Также по мере усиления анемии и ДЖ может наблюдаться снижение RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC и абсолютного количества ретикулоцитов. Мазок периферической крови, хотя и не является диагностически ценным анализом для

установления ДЖ, остается ценным инструментом для дифференциальной диагностики анемий. На начальных стадиях ЖДА анизоцитоз может выявляться раньше микроцитоза и гипохромии. RDW часто отражает степень анизоцитоза, а значит повышение показателя RDW, особенно при интерпретации вместе с другими параметрами, может быть диагностически ценным для дифференциальной диагностики ДЖ и других типов анемий [10].

При прогрессирующей ЖДА (например, при уровне HGB <100 г/л) могут наблюдаться такие характерные аномалии, как эллиптоциты и клетки-мишени. Хотя эти признаки могут говорить в пользу ДЖ, они не являются исключющими для альтернативных диагнозов. На их наличие или отсутствие не следует полагаться при назначении терапии. Иногда сопутствующие заболевания или сочетание изменений, вызванных ДЖ, и мегалобластических изменений, вызванных дефицитом витамина B₁₂ или фолатов, могут стать причиной изменений в КАК, тем самым снижая его эффективность в качестве скринингового метода для выявления ДЖ. В некоторых случаях скачок числа тромбоцитов (PLT) может проявляться как "реактивный тромбоцитоз". Были сформулированы и оценены различные индексы, позволяющие отличить ЖДА от других состояний, например, талассемии. Их чувствительность, специфичность и прогностическая ценность варьируют [34].

Современным направлением в лабораторной медицине является интеграция технологий проточной цитометрии для определения КАК и латексной иммунотурбидиметрии (для определения СРБ) в рамках одного гематологического анализатора. Это позволяет проводить оба исследования из одной пробирки, что может служить альтернативой или дополнением к тесту на СОЭ, который требует отдельного анализатора. Совместное определение параметров СРБ и лейкоцитов способствует оперативной дифференциальной диагностике различных вариантов воспаления. Преимуществом метода является малый объем требуемой венозной крови (≤ 85 мкл). Благодаря этому комбинированный анализ показателей КАК и СРБ приобретает важное

клиническое значение. Результаты рутинного гематологического исследования и теста на СРБ взаимодополняют друг друга, а их сопоставление позволяет получить дополнительные диагностические данные. Такой комплексный подход способствует повышению точности диагностики ЖДС [56, 86, 83].

1.3. Искусственный интеллект в лабораторной диагностике дефицита железа

ИИ относится к более широкой области использования компьютеров для выполнения задач, подобных человеческим. МО – это раздел ИИ, применение которого в медицине привлекло огромное внимание за последнее десятилетие в эпоху развития омиксных технологий, в том числе протеомики, метаболомики и «клинлабомики». Новые вычислительные методы позволяют учиться на предыдущих примерах и выводить сложные закономерности, выходящие за рамки возможностей алгоритмов, основанных на классических правилах диагностики. Числовой и структурированный формат электронных медицинских карт хорошо подходит для вычислительных методов, что является перспективой для будущего здравоохранения [21].

В отличие от традиционных программ, которые определяются заранее закодированными правилами, МО относится к компьютерным алгоритмам, которые обучаются на предыдущих примерах. Цель большинства алгоритмов МО с учителем – взять входные данные и вывести прогнозируемый результат. Алгоритмы, выполняющие эти прогнозы, обучаются на больших наборах данных предыдущих наблюдений. Эти наблюдения обычно состоят из признаков (или предикторов), которые являются входными переменными, и целевой метки, которая является зависимой переменной (интересующим результатом, который необходимо предсказать в будущем) [19].

Различают две основные задачи МО: регрессию и классификацию. С помощью первой выполняется прогноз числовых (количественных) переменных, с помощью классификации – прогноз категориальных (качественных) переменных [23].

Для обучения алгоритмов требуются большие объемы структурированных данных. Обработка этих данных включает в себя очистку данных, организацию таблиц данных, условное вычисление отсутствующих значений, а также изменение формы или объединение наблюдений таким образом, чтобы их можно было обобщить и ввести в разработку. На этапе разработки необходимо принять важные решения о том, какие данные следует включить в качестве входных данных алгоритма и как их следует обрабатывать [1].

Ретроспективные данные, используемые для разработки алгоритмов МО, разбиваются на обучающий и тестовый набор данных. Алгоритмы обучаются на наборе исследуемых показателей, а затем его производительность оценивается на тестовых и данных внешней выборки пациентов.

Обзор литературы применения МО в клиничко-лабораторной диагностике ЖДС выявил несколько интересных приложений, включая прогнозирование концентраций лабораторных тестов метаболизма железа (задача регрессии), диагностику ЖДС (задача классификации), повышения эффективности работы лаборатории, автоматизацию лабораторных процессов, комбинации точной интерпретации лабораторных тестов и, наконец, улучшение информационных систем лабораторной медицины (алгоритмы «рефлексного тестирования»). (Таблица 3) [50, 47, 101, 116, 61, 117, 48, 106, 80, 97].

В 1986 году появилась первая научная работа, описывающая математический алгоритм "ANEMIA" для дифференциации видов анемий, созданный в Университете Рутгерса (США). Хотя система разрабатывалась на основе всего 320 медицинских наблюдений, авторы утверждали, что ее усовершенствование даст возможность диагностировать 64 заболевания, в том числе ЖДА, талассемии, АХБ и иные состояния со сходными проявлениями [99].

Таблица 3 – Данные литературного обзора: ИИ в диагностике ЖДС

| Публикация | Цель исследования | Характеристики | База данных, количество обследуемых | Возрастная группа, лет | Наилучший алгоритм | Указанные показатели эффективности алгоритмов |
|-----------------------------------|--|--|---|--------------------------|---------------------------------|---|
| Bellinger S., et al. 2015 [50] | Прогнозирование ЖДА, β-талассемии и ЖДА+β-талассемии | Пол, возраст, HGB, HCT, RBC, RDW | 562 случая анемии, 59,3% - ЖДА, 23,3% - β-талассемия и 17,4% - ЖДА+β-талассемия | Педиатрическая популяция | MLP | Точность: 0,7278 Полнота: 0,8308 F1-оценка: 0,7212 AUC ROC: 0,9102 |
| Ayyıldız H., et al. 2020 [47] | Дифференциальная диагностика ЖДА и β-талассемии | Пол, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC и RDW | У 152 пациентов была диагностирована β-талассемия и у 190 - ЖДА | 1-88 | Neighborhood Component Analysis | Доля правильных ответов: 0,953 Точность: 0,952 Полнота: 0,962 F1-оценка: 0,957 AUC ROC: 0,97 |
| Saputra D.C.E., et al. 2023 [101] | Дифференциальная диагностика β-талассемии, ЖДА и гемоглобина E или сочетания ЖДА с другими | RBC, HGB, HCT, RDW, MCV, MCH, MCHC | 190, 24 с В-талассемией, 41 с Hb-E, 104 с ЖДА и 21 в комбинациях | 15-41 | Extreme Learning Machine | Метрики для классификации ЖДА: Доля правильных ответов: 98,44 Точность: 100 Полнота: 93,75 F1-оценка: 96,77 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|-----------------------------|------------|--|--|
| Yıldız T.K., et al. 2021 [116] | 12 различным и типами анемии, включая ЖДА | Возраст, пол, КАК, ферритин, показатели СЖ, витамин В12, билирубин | 1663 | 20-109 | Boostedtrees | Доля правильных ответов: 83,2 Точность: 96,7 Полнота: 78,1 F1-оценка: 0,864 AUC ROC: 0,98 |
| Dogan S., et al. 2008 [61] | ЖДА и не-ЖДА | СЖ, ОЖСС | 96 | Нет данных | Decisionsupportsystem | 100% чувствительность и специфичность |
| Yilmaz A., et al. 2013 [117] | ЖДА или не-ЖДА | HGB, MCV, СЖ, ОЖСС и ФС | 100 | Нет данных | Rule based classification based on specific reference values | Производительность алгоритма была определена в диапазоне от 90% до 95,8% при различных параметрах |
| Azarkhish I., et al. 2012 [48] | ЖДА или не-ЖДА, прогнозирование уровня СЖ | MCV, MCH, MCHC, HGB/RBC | 203 (92 мужчин; 111 женщин) | 55.8±17.78 | ArtificialNeural Network | Доля правильных ответов: 96,29 Полнота: 96,8 Специфичность: 95,6 |
| Terzi E., et al. 2022 [106] | ЖДА и не-ЖДА | Возраст, ФС, СЖ, HGB, HCT, MCV, RDW, RBC, MCHC | 516 | 17-89 | XG boost | Доля правильных ответов: 0,98 Полнота: 0,99 AUC ROC: 0,99 |

| | | | | | | |
|----------------------------------|---|--|--------------------------|------|---------------|--|
| Kurstjens S., et al. 2022 [80] | Прогнозирование низкого уровня ФС или ЖДА | Возраст, пол, КАК и СРБ | 8021 пациентов с анемией | >18 | RandomForest | Специфичность: 92% Чувствительность: 98% AUC ROC: 0,90 |
| Pullakhandam S. et al. 2024 [97] | ЖДА или не-ЖДА | Возраст, пол, статус беременности, КАК | 19995 | 1-60 | GradientBoost | Доля правильных ответов: 0,97 Точность: 0,63 Полнота: 0,98 AUC ROC: 0,99 |

Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия, НСТ – гематокрит, HGB – гемоглобин, RBC – количество эритроцитов, RDW – ширина распределения эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCV – средний объем эритроцитов, СЖ – сывороточное железо, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, СЖ – сывороточное железо, КАК – клинический анализ крови, СРБ – С-реактивный белок, AUC ROC – площадь под ROC кривой.

В 1989 году были опубликованы три исследования о создании компьютерных экспертных систем (ЭС) для дифференциации анемий. Американские исследователи представили ЭС VP-Expert для диагностики микроцитарных анемий, работающую на оборудовании IBM PC. Алгоритм анализировал клинические данные (КАК, возраст, пол) по заданным логическим правилам, определяя вероятный тип анемии: ЖДА, α/β -талассемию или АХБ [93].

Разработанная на Macintosh с использованием коммерческой ИИ-платформы, другая ЭС анализировала четыре дискриминантные функции для классификации микроцитарных анемий. В работе использовались несколько баз данных пациентов с талассемией и ЖДА. Интересно, что ни одна отдельная база не дала достоверных результатов, а одна из них показала высокий процент ложноположительных заключений. Комбинация баз данных улучшила точность диагностики. Система работала с параметрами MCV, RBC, RDW, фактом наличия

анемии (да/нет). На выходе ЭС оценивала вероятность талассемии, ДЖ и/или других состояний после переливания крови, АХБ, лабораторных ошибок и др. Примечательно, что даже на небольшой выборке система демонстрировала точность >85% в проспективных исследованиях [74].

Третья ЭС создавалась на базе данных результатов, полученных на геманализаторе Coulter S-Plus II. Ее алгоритм формировался ретроспективно путем многомерного анализа, используя ключевые параметры: MCV, RDW, HGB, RBC, средний объем тромбоцитов (MPV) и количество тромбоцитов (PLT) Систему тестировали на выборке из 3161 пациентов (1671 женщин и 1490 мужчин) в реальных лабораторных условиях. Особое внимание уделили 845 случаям микроцитоза, оценивая диагностические возможности системы "Micro HemaScreen". Однако авторы не привели данные метрик точности экспертных заключений системы [95].

Всплеск научного интереса к этой теме в конце 1980-х, вероятно, объяснялся массовым распространением персональных компьютеров, значительно превосходящих человека в скорости вычислений. Однако впоследствии внимание исследователей к данной проблематике существенно снизилось, и лишь с 2010 года в базах PubMed/MEDLINE, Google Scholar и КиберЛенинка вновь наблюдается увеличение количества публикаций по данному направлению.

Одной из преобладающих тем применения МО в лабораторной медицине является прогнозирование лабораторных результатов на основе других клинически доступных данных. Авторы исследований предполагают, что такие алгоритмы могут быть использованы для СППВР и оптимизации использования лабораторных исследований [6].

1.3.1. Алгоритмы регрессии в диагностике дефицита железа

В 2010 году исследователи из тегеранской больницы Шариати использовали искусственную нейронную сеть (англ. Artificial Neural Network, ANN) для прогноза концентрации СЖ по параметрам КАК [48]. Модель анализировала

следующие показатели: соотношение RBC к HGB, MCV, MCH и MCHC. Исследование включило 203 пациента (92 мужчины, 111 женщин, средний возраст $55,8 \pm 17,8$ лет), случайно распределенных на обучающую и тестовую выборки. Прогнозируемый уровень СЖ составил $9,11 \pm 6,46$ мкмоль/л и был сопоставим с фактическим уровнем – $9,10 \pm 6,46$ мкмоль/л. ANN значительно превзошла линейную регрессию: средняя абсолютная ошибка (англ. Mean Absolute Error, MAE) составила 0,022 против 7,042 мкмоль/л; коэффициент детерминации R^2 составил 0,93 против 0,092, соответственно. Однако важно отметить, что исследование было ограничено относительно небольшим числом обследуемых: 149 пациентов в обучающей и 54 пациента в тестовой выборке. Таким образом, используя на входе рутинные гематологические параметры, разработанная модель способна на выходе точно, недорого и быстро диагностировать ЖДА.

Исследователи Гарвардской медицинской школы провели пилотное исследование по прогнозированию уровня ФС с использованием регрессионных моделей на платформе Scikit-learn. В работе использовались обучающая ($n = 3590$) и тестовая выборка ($n = 1358$). Модель анализировала до 40 параметров, включая альбумин, общий белок, глюкозу, билирубин общий, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, соотношение анионов и катионов плазмы (анионный разрыв), бикарбонаты, витамин B_{12} , мочевину, креатинин, кальций, калий, натрий, хлориды, СЖ, ФС, общую железосвязывающую способность (ОЖСС), сывороточные белковые фракции, пол и возраст. Корреляция между измеренным и прогнозируемым уровнем ФС составила 0,732. Была выявлена умеренная связь уровня ФС с ОЖСС ($r = -0,62$), MCV ($r = 0,39$) и MCH ($r = 0,43$). По мнению авторов в четырех клинических случаях прогнозируемый ФС оказался клинически более значимым, чем лабораторно измеренный (Таблица 4). Таким образом, демографические данные и результаты лабораторных анализов позволили с высокой точностью классифицировать ЖДА по уровню предсказанного ФС, отклоняющегося от нормы [85].

Таблица 4 – Клинические случаи с расхождением измеренного и прогнозируемого уровня ФС, представленные в работе Luo Y. и соавт.

| Случай | Измеренный ФС, мкг/л | Прогнозируемый ФС, мкг/л | Предположение | Комментарий |
|--------|-------------------------|-----------------------------|--|---|
| 1 | 230 | 21 | Не диагностированная ЖДА | Измеренный ФС повышен вследствие воспаления |
| 2 | 197 | 19 | Восстановление запасов железа в организме при лечении ЖДА | Недавно завершён курс внутривенных инфузий железа |
| 3 | 1768 | 9 | Ограниченная база данных | Только два предикторных теста были включены в расчеты |
| 4 | 364 | 20 | Сложная гематологическая картина | Рекомендуется консультация гематолога |

Примечание: ФС – ферритин сыворотки, ЖДА – железодефицитная анемия.

Таким образом, описываемые методы МО предлагают высокую точность расчета уровня ФС, неинвазивность, экономическую эффективность, быстроту выполнения и возможность использования рутинных лабораторных данных.

1.3.2. Алгоритмы классификации в диагностике дефицита железа

Azarkhish I. и соавторы разработали высокоточную классификационную модель на платформе MATLAB 7 для выявления ЖДА (при СЖ <7,13 мкмоль/л) [48]. В анализ были включены стандартные показатели гемограммы и биохимии: RBC, HGB, MCV, MCH, MCHC и СЖ. Исключив пациентов с кровотечениями и гемодиализом, исследование провели на обучающей (n = 149) и тестовой выборке (n = 54). Разработанный алгоритм МО с использованием ANN обладал высокой диагностической ценностью: AUC ROC составила 0,982 (p <0,00001), точность –

96,3%, чувствительность – 96,8%, специфичность – 95,6%.

В 2016 году Luo Y. с коллегами создали классификационную модель, определяющую ЖДА по демографическим и лабораторным показателям [85]. Критерии диагностики ЖДА: пороговые значения ФС <10 мкг/л для женщин, <30 мкг/л для мужчин. Используя двадцать три лабораторных входных параметра, модель продемонстрировала высокую диагностическую точность (AUC ROC = 0,97) в классификационном анализе выявления отклонений ФС от нормы.

В недавней работе исследователи классифицировали ЖДА на основании данных 19 995 пациентов: пола, возраста, КАК и ФС с помощью различных алгоритмов МО [97]. AUC ROC модели классификации ЖДА составила 0,99, точность, чувствительность и специфичность – 87, 89 и 98% соответственно. Существенным недостатком работы стало отсутствие данных по СРБ – ключевому маркеру воспаления. В качестве альтернативных показателей авторы предложили использовать количество лейкоцитов (WBC), уровень лимфоцитов (LYM) и моноцитов (MON).

В Турции разработано приложение для выявления ЖДА у женщин, использующее несколько архитектур нейросетей (FFN, CFN, DDN, TDN, PNN, LVQ) [118]. Модель создана на основе 4600 результатов КАК и ключевых параметров: RBC, HGB, HCT, MCV, MCH и MCHC. Дополнительная валидация проведена на 600 анализах 478 здоровых пациенток и 122 случаев с ЖДА. Точность наилучшей модели составила 99,2%, чувствительность – 97,6%. Таким образом, разработанная модель на основе МО и данные гемограммы позволяла диагностировать ЖДА с высокой точностью.

В 2022 году голландские исследователи создали инновационный алгоритм МО, оценивающий ДЖ с использованием минимального лабораторного профиля, включающего КАК и СРБ [80]. В исследование вошли данные 12 009 пациентов из трех медицинских лабораторий, где 80% данных использовались для разработки и тестирования модели, а оставшиеся 20% – для ее валидации. В результате были выявлены два наиболее важных морфологических параметра,

указывающих на снижение уровня ФС ниже порогового значения – MCH и MCV (AUC ROC = 0,92). По результатам работы были внедрены системы рефлексного тестирования в нескольких регионах Нидерландов: автоматическая генерация поясняющих комментариев и рекомендаций по дополнительным исследованиям. Разработанный алгоритм представляет собой эффективный инструмент для скрининга и ранней диагностики ДЖ, демонстрирующий превосходство над традиционными методами интерпретации лабораторных данных.

В исследовании М. McDermott и соавторов проведен ретроспективный анализ данных КАК 35132 пациентов для оптимизации стратегии рефлексного тестирования ФС при подозрении на ЖДА [88]. Авторы разработали прогностическую модель на платформе Python с использованием библиотеки Scikit-learn, сравнив ее эффективность с традиционными подходами к назначению ФС. Методология включала оценку необходимости определения ФС либо в день проведения КАК, либо в течение 30-дневного периода, сравнение со стандартными правилами назначения ФС (назначение ФС при низком уровне ФС в динамике, при высоком уровне RDW и других комбинациях). Разработанная модель продемонстрировала значительное превосходство над стандартными подходами: чувствительность 69% (против 51%), специфичность–80% (против 63%). Таким образом, МО в данном исследовании превосходило рутинные протоколы рефлекс-тестирования, позволяло оптимизировать диагностический процесс при ЖДА и приводило к снижению нагрузки на лабораторную службу за счет рационального назначения ФС. Полученные результаты могут свидетельствовать о перспективности внедрения алгоритмов МО в клинко-лабораторную практику для совершенствования дифференциальной диагностики ЖДС.

В работе, проведенной в Саудовской Аравии, представлен алгоритм МО для дифференциальной диагностики различных типов анемий на основе данных КАК. В работе использована обширная база данных Kaggle, содержащая 15 300 клинических случаев, включая пациентов с ЖДА. Гибридная модель Onto-

CNN+SVM продемонстрировала высокую точность (F1-score = 1,00) в диагностике ЖДА. Данное исследование подтверждает эффективность современных методов МО для решения сложных задач дифференциальной диагностики в гематологической практике [46].

Проведенный анализ литературы демонстрирует значительный потенциал алгоритмов МО в диагностике ЖДС. Современные модели позволяют определять ЖДА с точностью >87%, прогнозировать уровень ФС с точностью >83% и эффективно использовать базовые гематологические показатели (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC).

Однако, разработанные алгоритмы были обучены и протестированы на относительно небольших выборках пациентов в обследованных популяциях (США, КНР, Турция, Нидерланды и др.), подобных решений в РФ не было. Одним из ограничений повсеместного использования таких алгоритмов является их применимость для конкретной популяции, на которой производилось обучение и проверка.

Кроме того, данные лабораторных исследований были проанализированы на неполном спектре существующих тест-систем и в ограниченном количестве медицинских центров, что также снижает применимость разработанных алгоритмов повсеместно в связи с большим разнообразием коммерческих доступных наборов для определения ФС.

Лишь в одном из перечисленных исследований использовали СРБ – показатель системного воспаления в качестве предиктора прогноза уровня ФС.

Большинство работ посвящено разработке алгоритмов МО для диагностики ДЖ – пониженных уровней ФС и рефлексного тестирования доназначения ФС при подозрении на ДЖ. Однако, не было исследований, основанных на рутинных анализах и посвященных предиктивной диагностике других ЖДС по уровню ФС (например, ИЖ в общей популяции обследованных, АХБ у лиц с анемией и др.). Также, в исследованиях отсутствуют данные о формировании групп пациентов по полу и возрастному диапазону для оценки точности алгоритмов (например, для

лиц женского пола репродуктивного возраста и др.) [40].

Таким образом, в вышеизложенных исследованиях использовалось МО по лабораторным параметрам для прогнозирования ДЖ и дифференциальной диагностики ЖДС, и прогноза других лабораторных биомаркеров нарушения обмена железа. Тем не менее, такие алгоритмы находят ограниченное применение в клинической практике. В связи с этим, необходима разработка алгоритмов МО для предиктивной диагностики ДЖ и ЖДС на большой выборке обследуемых и пациентов с анемией с использованием рутинных анализов и показателей воспаления. Универсальность и высокая точность прогностических алгоритмов может быть достигнута с помощью использования на этапе обучения данных результатов лабораторных исследований, выполненных на большинстве доступных в РФ гематологических, биохимических и иммунохимических анализаторах. Для оценки применимости в клинической практике необходима валидация полученных алгоритмов в разных возрастных и клинических группах.

Отдельно стоит отметить, что разрабатываемые модели МО должны соответствовать действующим нормативным актам и стандартам Российской Федерации. В процессе разработки и внедрения необходимо полное соблюдение требований правового законодательства, включая нормы в области защиты персональных данных и медицинской информации, что обеспечивает соответствие моделей установленным стандартам качества и безопасности [18, 25, 27, 26, 9].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. База данных

Данная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, 2013). Исследование основано на анализе деидентифицированного набора демографических и лабораторных данных 62148 пациентов за 2017-2024 гг., полученного с помощью автоматической выгрузки датасета из лабораторных информационных систем четырех сетевых лабораторий. Анонимизация данных исключает возможность идентификации отдельных пациентов. В соответствии со статьей 32 Хельсинской декларации и учитывая ретроспективный характер исследования, получение индивидуального информированного согласия пациентов не требовалось. Собрана информация о поле и возрасте пациентов, количестве WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, PLT, относительном содержании нейтрофилов (NEU%), эозинофилов (EOS%), базофилов (BAS%), лимфоцитов (LYM%), моноцитов (MON%), СОЭ, уровне СРБ и известной концентрации ФС. Анализы КАК, СРБ и ФС были взяты у пациентов в один день (одномоментно). В исследование включали пациентов возрастом от 18 лет.

- 1) Общая выборка пациентов составила 62148 обследуемых (41754 лиц женского и 20394 лиц мужского пола).
- 2) Для исследования частоты и вариантов нарушений метаболизма железа при анемии отдельно исследовали данные с основным лабораторным критерием ЖДС – микро- нормоцитарной анемией. Выборка составила 9771 запись (7987 лиц женского и 1784 лиц мужского пола).
- 3) Для проведения внешней валидации и апробации метода была использована база данных с установленным клиническим диагнозом ЖДА из ГБУЗ «Консультативно-диагностической поликлиники №121 Департамента здравоохранения города Москвы», состоящая из 100 пациентов женского пола.

Для обеспечения репрезентативности выборки и соответствия дизайну исследования был определен комплекс критериев отбора наблюдений. Данные критерии были сформированы на основе рекомендаций по диагностике анемий и нарушений метаболизма железа, а также с учетом особенностей лабораторных данных, доступных для ретроспективного анализа.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет включительно;
2. Наличие в лабораторной информационной системе полного набора данных для каждого пациента, включающего пол, возраст и результаты лабораторных показателей, сданных в один день:
 - показателей КАК (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, PLT, NEU%, EOS%, BAS%, LYM%, MON%, СОЭ);
 - показатели клинической биохимии и иммунохимии: СРБ, ФС;
3. Для формирования когорты пациентов с подозрением на ЖДА дополнительно применялись критерии микро- нормоцитарной анемии:
 - уровень HGB менее 130 г/л для лиц мужского пола и менее 120 г/л для лиц женского пола;
 - MCV менее 100 фл.
4. Для проведения внешней валидации в исследование включались пациенты женского пола с установленным клиническим диагнозом ЖДА, верифицированным в условиях ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121 Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерии невключения в исследование:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Отсутствие полного перечня показателей, необходимых для прогноза (неполные или ошибочные данные).
3. Выполнение лабораторных исследований КАК, СРБ и ФС не одновременно.

2.2. Лабораторные исследования

КАК был выполнен на автоматических гематологических анализаторах производителей Sysmex (США), Beckman Coulter (США), Mindray (КНР); СОЭ измерялась на анализаторах Alifax (Италия), Diesse (Италия), Beckman Coulter (США), ФС и СРБ – на иммунохимических и биохимических анализаторах Roche (Германия), Beckman Coulter (США), Abbott (США) с использованием соответствующих сертифицированных реактивов.

2.3. Формирование различных групп пациентов по содержанию известного уровня ферритина сыворотки и демографическим данным

2.3.1. Характеристика выборки и принципы разделения пациентов на группы в общей выборке пациентов

Пациенты по уровню ФС были разделены в общей выборке обследуемых пациентов следующим образом:

Группа I: АДЖ: $ФС < 15$ мкг/л ($n = 7594$).

Группа II: Возможный ДЖ, особенно при наличии воспаления: $15 \leq ФС < 100$ мкг/л ($n = 30339$). Группы I и II при необходимости объединяли в пациентов с ДЖ.

Группа III: Отсутствие ДЖ (ОДЖ): $100 \leq ФС < 300$ мкг/л ($n = 16734$).

Группа IV: ИЖ: $ФС \geq 300$ мкг/л ($n = 7481$).

Все указанные группы дополнительно также были разделены на лиц мужского и женского пола, младше 45 и старше 45 лет включительно.

2.3.2. Характеристика выборки и принципы разделения на варианты железодефицитных синдромов в когорте с микро- и нормоцитарными анемиями

По признаку наличия микро- нормоцитарной анемии из общей выборки выделены пациенты с ЖДС. Аналогично основной группе разделены по содержанию ФС на разные группы:

Группа Ia: ЖДА: $ФС < 15$ мкг/л ($n = 3762$).

Группа IIa: ЖДА+АХБ: $15 \leq ФС < 100$ мкг/л ($n = 3231$).

Группа IIIa: АХБ: $100 \leq ФС < 300$ мкг/л ($n = 1539$).

Группа IVa: Анемия без ДЖ: $ФС \geq 300$ мкг/л ($n = 1239$).

Все указанные группы дополнительно также были разделены на лиц мужского и женского пола, младше и старше 45 лет включительно.

2.3.3. Показатели выборки пациентов с установленным клиническим диагнозом железодефицитная анемия

Для проведения внешней валидации и апробации метода в реальной практике в исследование была включена группа пациентов с установленным диагнозом ЖДА. Для исключения влияния других вариантов анемии, исследуемая выборка пациентов с ЖДА была представлена исключительно лицами женского пола.

Для проведения сравнительного анализа данная группа была стратифицирована по возрастному признаку на две подгруппы:

Пациенты в возрасте младше 45 лет ($n = 62$);

Пациенты в возрасте 45 лет и старше ($n = 38$).

2.4. Обучение и тестирование алгоритмов машинного обучения

Создание и обучение модели МО состояло из нескольких алгоритмов и этапов.

1. В качестве первого алгоритма МО использовали задачу регрессии – прогнозирование абсолютного значения ФС на основе демографических данных,

КАК, СРБ и известного содержания ФС на 1) общей выборке и 2) у пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями.

2. В качестве второго алгоритма МО использовали задачу классификации – прогнозирование диапазона ФС в известном диапазоне по результатам тех же показателей. Для этого был создан новый целевой фактор, содержащий информацию о группах по содержанию в том или ином диапазоне ФС, в зависимости от пола и возрастного диапазона 1) в общей выборке пациентов и 2) у пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями.

Этапность исследования состояла в том, что предобработанные результаты лабораторных измерений до построения алгоритмов были разделены на обучающую и тестовую выборки в случайном соотношении 4:1 для пациентов 1) общей выборки (49718:12430 пациентов) и 2) с микро- и нормоцитарной анемией (7816:1955 пациентов).

Для решения задач регрессии и классификации по уровню ФС был использован фреймворк LightAutoML [109], позволяющий в автоматическом режиме оптимизировать гиперпараметры используемых алгоритмов и произвести их блендинг.

В задаче регрессии использовались линейная регрессия и градиентный бустинг. В задаче классификации были использованы два алгоритма: логистическая регрессия [92] и градиентный бустинг на решающих деревьях [78].

В случае многоклассовой классификации использовали методы "один против всех" (one-vs-all), когда строится отдельная модель для каждого класса и "один против одного" (one-vs-one), когда строится отдельная модель для каждой пары классов. Реализация линейных моделей (линейной и логистической регрессий) взята из библиотеки pytorch [98] с использованием алгоритма линейной оптимизации L-BFGS [91].

Реализация градиентного бустинга на решающих деревьях взята из библиотеки LightGBM [82]. Обучение производилось с использованием кросс-валидации на 5 частях [66, 80], то есть обучающий набор данных был случайным

образом разбит на 5 равных частей для более верной оценки качества моделей и выбора оптимальных гиперпараметров. Схема исследования представлена на Рисунке 1.

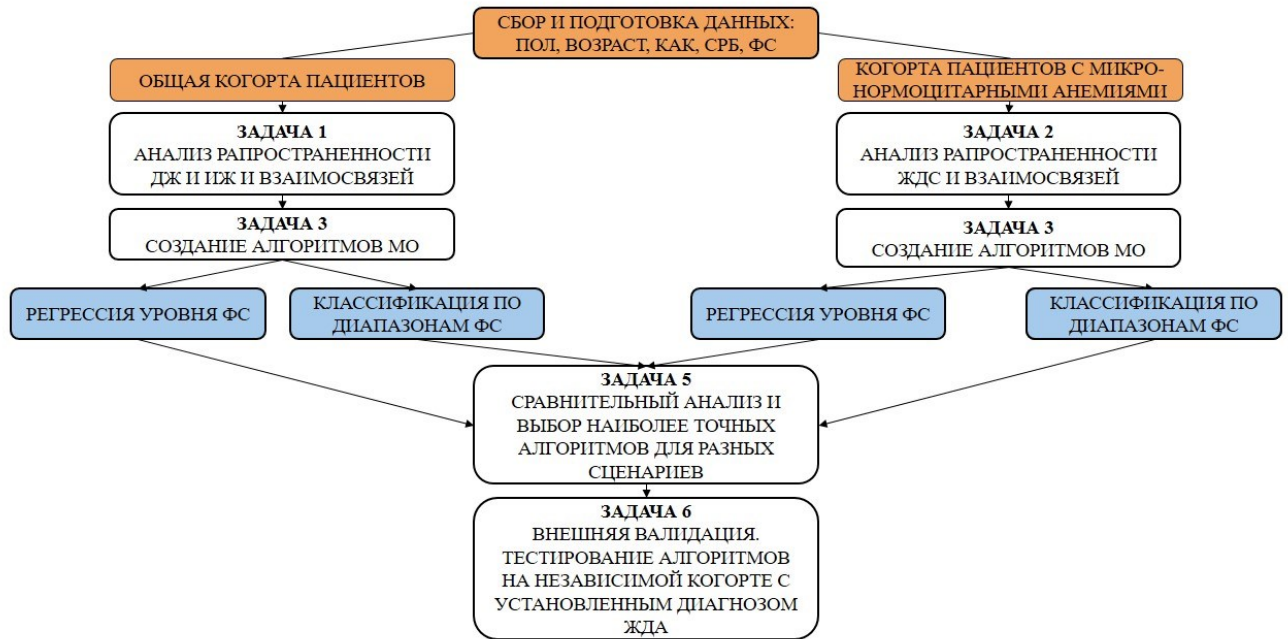


Рисунок 1 – Схема исследования

Схема процесса обучения и тестирования алгоритмов для решения указанных задач представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Схема процесса обучения и тестирования алгоритмов МО

Входные данные проходили автоматический препроцессинг: удаление выбросов и некорректных значений, нормализацию. Выходную переменную в случае задачи регрессии логарифмировали для уменьшения влияния очень высоких значений уровня ФС на функцию потерь. Далее выбирали гиперпараметры обучения: функция потерь, основная валидационная метрика. Для задачи регрессии основной функцией потерь была выбрана MedAE (Median Absolute Error – медианная абсолютная ошибка), а основной метрикой – R^2 (коэффициент детерминации). Для задач классификации функция потерь – кроссэнтропия, метрика – AUC ROC-анализа (площадь под ROC кривой) [115]. Модели обучали на данных с использованием кроссвалидации на 5 частей: данные делятся случайным образом на 5 частей и модель обучается 5 раз на 4 разных частях после чего её точность замеряли на оставшейся 5 части. Таким образом, в процессе перебора гиперпараметров (оптимизации) проводили максимально достоверную оценку точности модели. После выбора гиперпараметров и обучения на всём тренировочном наборе модель проверяли на отложенной тестовой выборке. В

алгоритмах бустинга на решающих деревьях показатель p-value, как статистический параметр, не указывался и не упоминался ранее в работах по МО [45].

2.5. Статистический анализ

Исследование проводили с применением методов описательной статистики. Предварительно для каждого количественного признака проверяли гипотезу о его соответствии нормальному распределению с помощью тестов Шапиро-Уилка и Д'Агостино-Пирсона [59]. Сравнение выделенных категориальными параметрами (пол, диапазоны ФС) групп по количественным признакам выполняли с помощью теста Манна-Уитни с поправкой Беньямини-Хохберга. Значимыми считали различия при скорректированном поправкой уровне $p < 0,05$ и размере эффекта (дельта Клиффа), абсолютное значение которого было больше 0,33 [89]. Для оценки статистической связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_S) с тем же уровнем значимости и порогом практической значимости $|r_S| > 0,3$. Прогностическая точность модели по анализу AUC ROC считалась статистически значимой: слабо при значениях 0,60 - 0,70, умеренно при 0,70 - 0,80, хорошо при 0,80 - 0,90, отлично при $> 0,90$ [105]; коэффициент детерминации R^2 считался достоверным при значении $> 0,20$ [70]. Все статистические тесты выполняли с помощью программного обеспечения (ПО) GraphPadPrism 8, размер эффекта рассчитывали отдельно.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Определение распространенности дефицита и избытка железа, определение взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка в общей выборке пациентов

3.1.1. Эпидемиология дефицита и избытка железа в общей выборке пациентов

Распределение уровня ФС в общей выборке пациентов подчинено нормальному распределению (Рисунок 3).

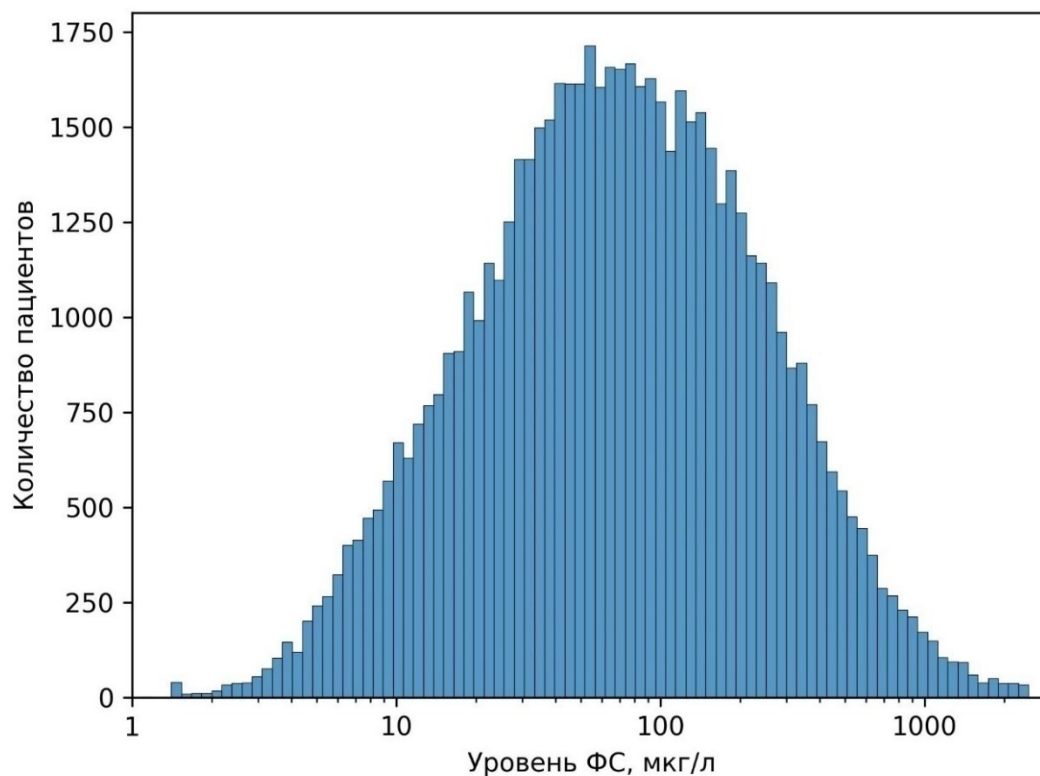


Рисунок 3 – Распределение уровня ФС в общей выборке пациентов

Число обследуемых в I группе составило 7594 (12,2%), II – 30429 (49,0%).
Число обследуемых в IV группе составило 7481 (12,0%). Таким образом, ДЖ

(группы I и II) выявлен у подавляющего количества обследуемых в общей выборке – у 61,2%, ОДЖ (III) – у 26,8%, ИЖ (IV) – у 12,0% обследуемых (Таблицы 6, 8).

Все указанные группы дополнительно были разделены на лиц мужского и женского пола, лиц младше и старше 45 лет включительно (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по полу и возрасту в общей выборке пациентов (n = 62148)

| Общая выборка n (%) | Лица женского пола <45 лет, n (%) | Лица женского пола ≥45 лет, n (%) | Лица мужского пола <45 лет, n (%) | Лица мужского пола ≥45 лет, n (%) |
|------------------------|---|---|---|---|
| 62148 (100) | 24002 (38,6) | 17752 (28,6) | 10645 (17,1) | 9749 (15,7) |

3.1.1.1. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц женского пола в общей группе, в группе менее 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше

Число лиц женского пола в I группе в общей популяции составило 7014 (16,8%), II – 24642 (59%). Число лиц женского пола в IV группе составило 2132 (5,1%). Таким образом, ДЖ (группы I и II) выявлен у подавляющего количества пациенток женского пола – у 75,8%, ОДЖ (III) – у 19,1%, ИЖ (IV) – у 5,1% обследуемых (Таблица 6).

Таблица 6 – Соотношение по ФС в общей выборке обследованных лиц женского пола

| Группа (ФС, мкг/л) | Число лиц женского пола | |
|-----------------------|-------------------------|------|
| | n | % |
| I (ФС <15) | 7014 | 16,8 |
| II (15 ≤ ФС <100) | 24642 | 59,0 |
| III (100 ≤ ФС <300) | 7966 | 19,1 |
| IV (ФС ≥300) | 2132 | 5,1 |

Число обследованных лиц женского пола репродуктивного возраста (до 45 лет) в общей выборке пациентов составило 24002 (57,5% от общего количества

обследованных женщин, Таблица 7). Как и в общей группе, видно преобладание доли лиц с ДЖ, которая составила 89,5% от выборки молодых женщин. Эту группу представляют обследованные с уровнем ФС, соответствующему I ($n = 5482$, 22,8%) и II группе ($n = 16005$, 66,7%). I и II группы у лиц женского пола до 45 лет встречается статистически значимо чаще по сравнению с лицами старше 45 лет (коэффициент $\chi^2 = 1474$ и 1371 , $p < 0,001$, соответственно). ИЖ в этих группах определен всего у 1,3% обследуемых.

Группа лиц женского пола от 45 лет и старше составила 17752 человек, или 42,5% от общего количества обследуемых пациенток. В описываемой группе ДЖ выявлен у 10169 человек, что составило 57,3% этой выборки. III и IV группы у женщин 45 лет и старше встречается статистически значимо чаще, чем у молодых (коэффициент $\chi^2 = 3554$ и 1725 , $p < 0,001$, соответственно). ИЖ у немолодых пациенток выявляется чаще, чем у молодых – 10,3% ($p < 0,001$). Соотношение различных форм ДЖ и ОДЖ указано в Таблице 7.

Таблица 7 – Соотношение по ФС в популяции обследованных женщин <45 лет и ≥ 45 лет

| Группа (ФС, мкг/л) | до 45 лет | | старше 45 лет включительно | | χ^2 | p |
|-----------------------|-----------|------|-------------------------------|------|----------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| I (ФС <15) | 5482 | 22,8 | 1532 | 8,6 | 1474 | <0,001 |
| II (15 ≤ ФС <100) | 16005 | 66,7 | 8637 | 48,7 | 1371 | <0,001 |
| III (100 ≤ ФС <300) | 2213 | 9,2 | 5753 | 32,4 | 3554 | <0,001 |
| IV (ФС ≥300) | 302 | 1,3 | 1830 | 10,3 | 1725 | <0,001 |

Полученные данные свидетельствуют о том, что выделение вариантов ДЖ по возрасту оказалось целесообразно, так как в популяции лиц женского пола молодого возраста преобладают АДЖ и ДЖ, а старше 45 лет включительно – ОДЖ и ИЖ.

3.1.1.2. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц мужского пола в общей группе, в группе младше 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше

Число лиц мужского пола в I группе в общей популяции составило 580 (2,8%), II – 5787 (28,4%). Число мужчин в IV группе составило 5349 (26,2%). Таким образом, большинство пациентов мужского пола имеют нормальные показатели ФС. Группа с ОДЖ (III группа) составила 42,6%, ДЖ (I и II группы) выявлен у 31,2%, ИЖ (IV группа) – у 26,2% обследованных мужчин (Таблица 8).

Таблица 8 – Соотношение различных вариантов ДЖ и отсутствия ДЖ в общей выборке обследованных лиц мужского пола

| Группа (ФС, мкг/л) | Число лиц мужского пола | |
|-----------------------|-------------------------|------|
| | n | % |
| I (ФС <15) | 580 | 2,8 |
| II (15 ≤ ФС <100) | 5787 | 28,4 |
| III (100 ≤ ФС <300) | 8678 | 42,6 |
| IV (ФС ≥300) | 5349 | 26,2 |

Число обследованных лиц мужского пола молодого возраста (до 45 лет) в общей выборке пациентов составило 10645 (52,2% от общего количества обследуемых мужчин, Таблица 9). Как и в общей группе, доля пациентов мужского пола с ДЖ составила 38,0% от выборки молодых мужчин. Эту группу представляют обследуемые с уровнем ФС, соответствующему I (n = 404, 3,8%) и II группам (n = 3640, 34,2%). I и II групп молодых мужчин ДЖ встречается статистически значимо чаще по сравнению с немолодыми (коэффициент $\chi^2 = 72,92$ и 370,9, p <0,001, соотв.).

Группа лиц мужского пола 45 лет и старше составила 9749 человека, или 47,8% от общего количества обследуемых мужчин. В описываемой группе ДЖ выявлен у 2323 человек, что составило 23,8% этой выборки. В группе III не

выявлено статистически значимых отличий между возрастными группами ($p = 0,238$). IV группа у мужчин 45 лет и старше встречается статистически значимо чаще, чем у молодых (коэффициент $\chi^2 = 468,3$, $p < 0,001$, соотв.). Соотношение различных форм ДЖ и ОДЖ указано в Таблице 9.

Таблица 9 – Соотношение по ФС в популяции обследованных мужчин <45 лет и старше 45 лет

| Группа (ФС, мкг/л) | до 45 лет | | старше 45 лет включительно | | χ^2 | p |
|-----------------------|-----------|------|-------------------------------|------|----------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| I (ФС <15) | 404 | 3,8 | 176 | 1,8 | 72,92 | <0,001 |
| II (15 ≤ ФС <100) | 3640 | 34,2 | 2147 | 22,0 | 370,9 | <0,001 |
| III (100 ≤ ФС <300) | 4488 | 42,2 | 4190 | 43,0 | 1,393 | 0,238 |
| IV (ФС ≥300) | 2113 | 19,8 | 3236 | 33,2 | 468,3 | <0,001 |

Полученные данные свидетельствуют о том, что выделение вариантов ДЖ по возрасту оказалось целесообразно, так как в популяции лиц мужского пола молодого возраста преобладают АДЖ и ДЖ, а старше – ИЖ.

3.1.2. Описание данных алгоритма регрессии

С целью определения наиболее значимых для разрабатываемых прогностических алгоритмов параметров на первом этапе провели оценку и взаимосвязи демографических данных и полученных лабораторных показателей в общей выборке пациентов. Чем старше пациент, выше степень воспаления, эритроцитарные индексы (кроме RDW), количество нейтрофилов (NEU), СРБ и СОЭ, тем показатели ФС выше, что согласуется с данными литературы и позволяет использовать эти показатели для создания алгоритмов МО. Практическая значимость предикторов, согласно критерию ($|r_s| > 0,3$), в прогнозе уровня ФС выявлена для следующих используемых в работе показателей на общей выборке пациентов (Рисунок 4): возраст ($r_s = + 0,42$), СРБ (+ 0,35), HGB (+ 0,32), MCV (+

0,34), MCH (+ 0,35) для лиц женского пола; возраст (+ 0,32), СРБ (+ 0,42), MCV (+ 0,30), MCH (+ 0,30) – для лиц мужского пола.

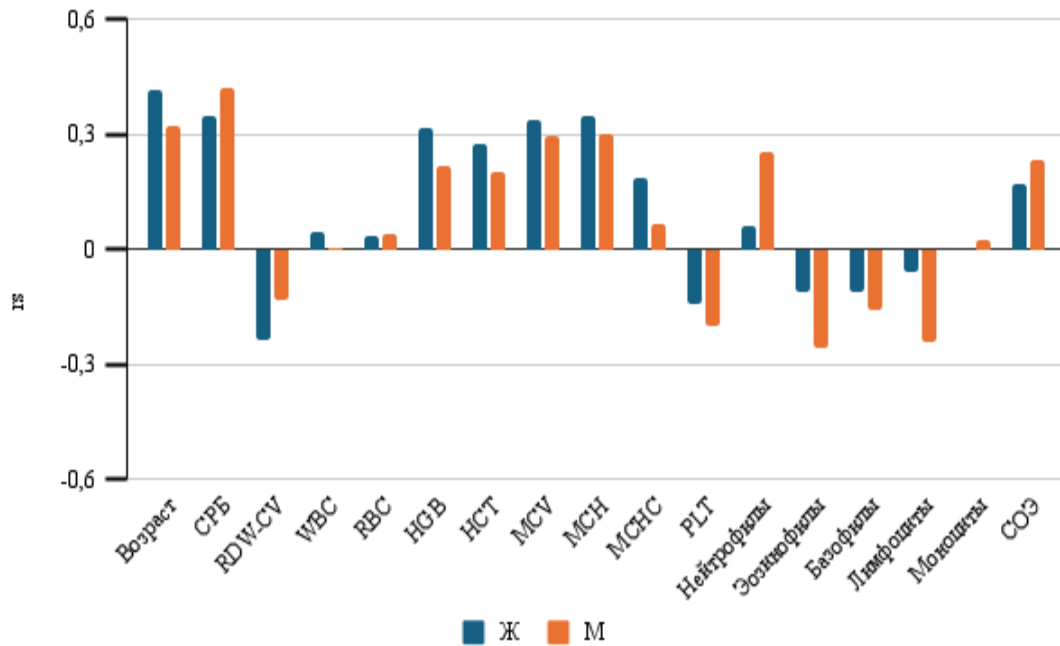


Рисунок 4 – Значение коэффициента корреляции между показателем ФС и другими количественными параметрами на общей выборке пациентов, r_s

3.1.3. Описание данных алгоритма классификации по определению взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка

В Таблице 10 представлена описательная статистика лабораторных показателей и демографических данных в группах с различными диапазонами ФС в зависимости от пола в общей выборке пациентов.

Таблица 10 – Характеристика лабораторных показателей и демографических данных в группах с различными диапазонами ФС в зависимости от пола в общей выборке пациентов

| Характеристика | Пол | Группа ФС (Ме [Q ₁ ; Q ₃]) | | | |
|-------------------------------------|-----|---|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | I | II | III | IV |
| Возраст, лет | ж | 36 [27; 44] ^{BB} | 38 [29; 51] ^{ГД} | 56 [43; 65] | 62 [53; 71] |
| | м | 25 [9; 53] ^{BB} | 32 [11; 56] ^Д | 45 [34; 58] | 50 [40; 62] |
| | ж-м | p < 0,001; Δ = 0,294 | p < 0,001; Δ = 0,161 | p < 0,001; Δ = 0,292 | p < 0,001; Δ = 0,373 |
| ФС, мкг/л | ж | 9,3 [6,5; 12] ^{ABB} | 42,1 [27,3; 63,1] ^{ГД} | 148 [120; 196] ^E | 446 [353; 639,1] |
| | м | 10,1 [7; 12,5] ^{ABB} | 54,6 [34,3; 77,2] ^{ГД} | 177 [136; 228] ^E | 468 [367; 669] |
| | ж-м | p = 0,651; Δ = -0,294 | p < 0,001; Δ = -0,215 | p < 0,001; Δ = -0,227 | p = 0,633; Δ = -0,059 |
| СРБ, мг/л | ж | 0,9 [0,4; 2,4] ^{BB} | 1,3 [0,5; 3,6] ^{ГД} | 3,4 [1,1; 11,5] ^е | 12 [2,8; 48,7] |
| | м | 0,5 [0,2; 1,8] ^{BB} | 1 [0,4; 2,9] ^Д | 1,9 [0,8; 5,6] ^е | 6 [1,6; 27,8] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,213 | p < 0,001 Δ = 0,102 | p < 0,001 Δ = 0,192 | p < 0,001 Δ = 0,155 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | ж | 5,9 [4,9; 7,2] | 6 [5; 7,4] | 6,1 [4,9; 7,7] | 6,6 [5; 8,8] |
| | м | 7,1 [5,6; 8,6] | 6,4 [5,3; 8] | 6,4 [5,3; 7,8] | 6,6 [5,2; 8,4] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,298 | p < 0,001 Δ = -0,131 | p < 0,001 Δ = -0,088 | p < 0,579 Δ = -0,002 |
| Эритроциты, x10 ¹² /л | ж | 4,4 [4,2; 4,7] | 4,5 [4,3; 4,7] | 4,5 [4,2; 4,8] | 4,4 [4; 4,8] |
| | м | 4,8 [4,5; 5,2] | 4,9 [4,6; 5,2] | 5,1 [4,8; 5,3] | 5 [4,6; 5,3] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,47 | p < 0,001 Δ = -0,536 | p < 0,001 Δ = -0,608 | p < 0,001 Δ = -0,526 |
| HGB, г/л | ж | 119 [108; 127] ^{ABb} | 132 [125; 139] | 135 [126; 142] | 131 [117,3; 141] |
| | м | 122 [110; 133] ^{ABB} | 143 [131; 154] | 152 [144; 159] | 150 [139; 160] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,131 | p < 0,001 Δ = -0,398 | p < 0,001 Δ = -0,667 | p < 0,001 Δ = -0,587 |
| Гематокрит, % | ж | 36,9 [34,3; 39,4] ^{AB} | 40 [37,9; 42,1] | 40,8 [38,3; 43,1] | 39,8 [36; 42,6] |
| | м | 37,6 [34,4; 40,9] ^{ABB} | 43 [39,2; 46] | 45,3 [42,9; 47,5] | 44,8 [41,7; 47,5] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,102 | p < 0,001 Δ = -0,348 | p < 0,001 Δ = -0,608 | p < 0,001 Δ = -0,542 |
| MCV, фл | ж | 84 [78,8; 88,1] ^{ABB} | 89,4 [86,2; 92,5] ^Д | 90,4 [87,4; 93,6] | 90,2 [86,8; 94] |
| | м | 78,2 [72,7; 82,5] ^{ABB} | 86,8 [82,3; 90,7] | 89,6 [86,8; 92,8] | 89,9 [86,9; 93,2] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,408 | p < 0,001 Δ = 0,267 | p < 0,001 Δ = 0,084 | p < 0,001 Δ = 0,047 |
| МСН, пг | ж | 27 [24,6; 28,7] ^{ABB} | 29,6 [28,4; 30,6] | 29,8 [28,7; 30,9] | 29,7 [28,5; 30,9] |

| | | | | | |
|-----------------------------------|-----|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | м | 25,6 [22,9; 27,1] ^{АБВ} | 29 [27,4; 30,3] ^{ГД} | 30 [29; 31,1] | 30,1 [29; 31,2] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,298 | p < 0,001 Δ = 0,172 | p < 0,001 Δ = -0,087 | p < 0,001 Δ = -0,125 |
| МСНС, г/дл | ж | 32 [30,9; 32,9] ^{аБв} | 33 [32,3; 33,8] | 33 [32,2; 33,7] | 32,8 [32; 33,6] |
| | м | 32,3 [30,9; 33,3] ^{аБв} | 33,3 [32,5; 34,1] | 33,5 [32,7; 34,2] | 33,5 [32,6; 34,3] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,075 | p < 0,001 Δ = -0,155 | p < 0,001 Δ = -0,240 | p < 0,001 Δ = -0,265 |
| RDW-CV, % | ж | 14,6 [13,4; 16,3] ^{АБв} | 13,1 [12,5; 13,8] | 13,2 [12,5; 13,9] | 13,5 [12,8; 14,6] |
| | м | 14,8 [13,6; 17,4] ^{АБв} | 13,2 [12,7; 14] | 13 [12,5; 13,6] | 13,1 [12,5; 13,8] |
| | ж-м | p = 0,002 Δ = -0,106 | p < 0,001 Δ = -0,088 | p < 0,001 Δ = 0,096 | p < 0,001 Δ = 0,223 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | ж | 282 [236; 335] | 259 [220; 305] | 252 [210; 299] | 241 [189; 307,8] |
| | м | 313 [253; 378,8] ^{аБв} | 254 [212; 312] | 234 [198; 274] | 227 [186; 279] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,199 | p = 0,005 Δ = 0,023 | p < 0,001 Δ = 0,158 | p < 0,001 Δ = 0,096 |
| Нейтрофилы, % | ж | 55,5 [49,1; 62,1] | 54,9 [48,1; 61,6] ^г | 55,9 [48,7; 63,4] | 61,9 [53; 72,9] |
| | м | 48,3 [35,7; 58,4] ^б | 51,6 [43,5; 59,3] | 55 [48,4; 62,1] | 58 [50; 68,2] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,33 | p < 0,001 Δ = 0,175 | p < 0,001 Δ = 0,047 | p < 0,001 Δ = 0,147 |
| Эозинофилы, % | ж | 1,9 [1,2; 3] ^б | 2 [1,2; 3,1] ^г | 1,7 [0,8; 2,9] | 1 [0,1; 2,3] |
| | м | 2,5 [1,6; 4] ^б | 2,5 [1,5; 4] ^г | 2,2 [1,2; 3,4] | 1,4 [0,4; 2,7] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,220 | p < 0,001 Δ = -0,176 | p < 0,001 Δ = -0,155 | p < 0,001 Δ = -0,139 |
| Базофилы, % | ж | 0,6 [0,4; 0,9] | 0,6 [0,4; 0,9] | 0,5 [0,3; 0,8] | 0,4 [0,2; 0,7] |
| | м | 0,6 [0,4; 0,9] | 0,6 [0,4; 0,8] | 0,6 [0,4; 0,8] | 0,5 [0,3; 0,7] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,050 | p < 0,001 Δ = 0,007 | p < 0,001 Δ = -0,048 | p < 0,001 Δ = -0,067 |
| Моноциты, % | ж | 8,1 [6,8; 9,6] | 7,8 [6,5; 9,2] | 8 [6,6; 9,7] | 7,9 [6; 9,8] |
| | м | 8,3 [7; 10] | 8,6 [7,2; 10,2] | 8,7 [7,3; 10,4] | 8,8 [7,1; 10,7] |
| | ж-м | p = 0,007 Δ = -0,071 | p < 0,001 Δ = -0,209 | p < 0,001 Δ = -0,166 | p < 0,001 Δ = -0,189 |
| Лимфоциты, % | ж | 32,7 [27,1; 38,7] | 33,8 [27,7; 40] ^г | 32,7 [25,8; 39,3] | 27 [18; 35] |
| | м | 38,5 [29,1; 51,7] ^б | 35,4 [28,3; 43,1] | 32,6 [26,1; 38,6] | 29,7 [20,9; 37,1] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = -0,284 | p < 0,001 Δ = -0,099 | p = 0,202 Δ = 0,011 | p < 0,001 Δ = -0,113 |
| СОЭ, мм/час | ж | 9 [4; 18] ^б | 7 [2,8; 14] ^г | 13 [5; 25] | 22 [10; 38] |
| | м | 5 [2; 12] | 4 [2; 10] ^г | 5 [2; 12] | 10 [4; 23] |
| | ж-м | p < 0,001 Δ = 0,243 | p < 0,001 Δ = 0,187 | p < 0,001 Δ = 0,370 | p < 0,001 Δ = 0,341 |

Примечание: А, Б, В, Г, Д, Е - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно, при $|\Delta| \geq 0,47$; а, б, в, г, д, е - то же при $|\Delta| \geq 0,33$; Ме – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартиль, соответственно. ФС – ферритин сыворотки, СРБ – С-реактивный белок, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Демографические данные: возраст

У лиц женского пола возраст был статистически значимо ниже в I группе по сравнению с III (на 20 лет, $\Delta = -0,604$) и IV (на 26 лет, $\Delta = -0,766$); во II группе по сравнению с III (на 18 лет, $\Delta = -0,451$) и IV (на 24 года, $\Delta = -0,631$) (Рисунок 5, Таблица 10).

У лиц мужского пола возраст был статистически значимо ниже в I группе по сравнению с III (на 20 лет, $\Delta = -0,446$) и IV (на 25 лет, $\Delta = -0,527$); во II группе по сравнению с IV (на 18 лет, $\Delta = -0,4$).

Возраст был статистически значимо выше у лиц женского пола, по сравнению с лицами мужского пола, в IV группе ($\Delta = 0,373$). В остальных группах значимой разницы возраста не выявлено ($\Delta = 0,294$; $0,161$; $0,292$ для I, II, III групп пациентов, соответственно).

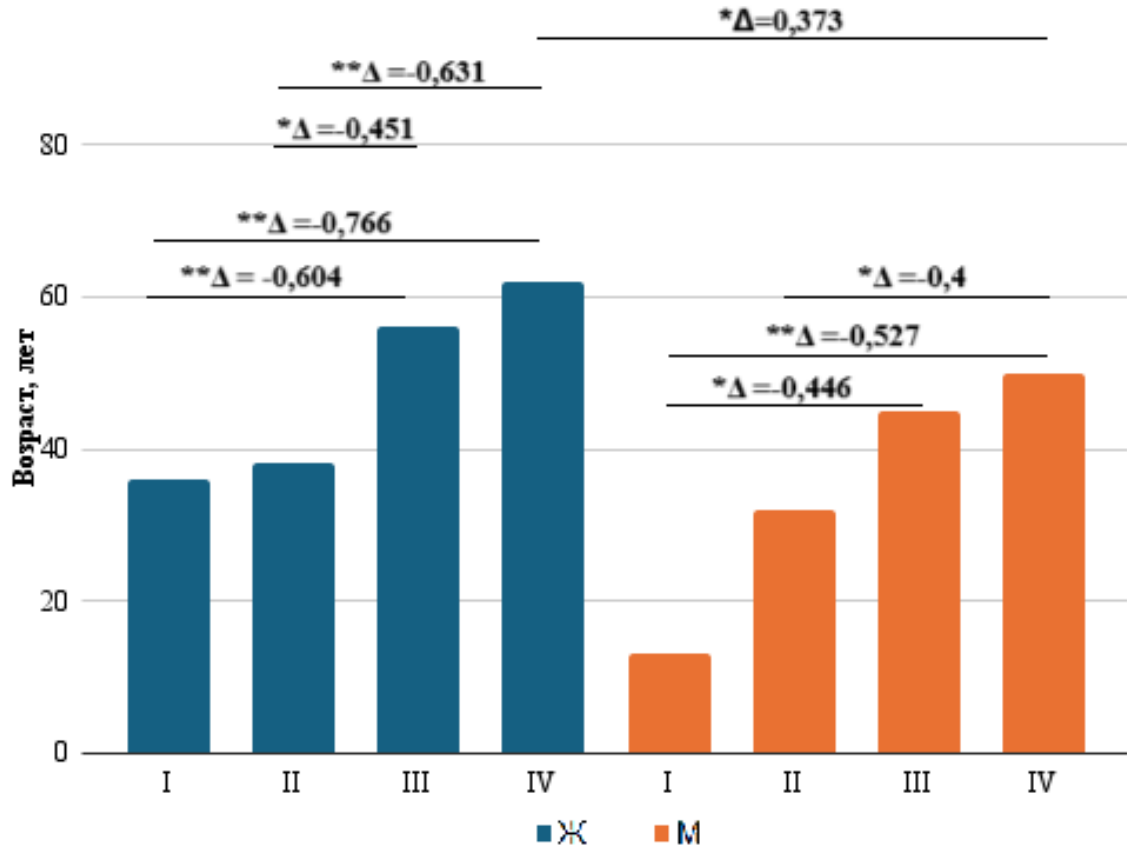


Рисунок 5 – Отличия возраста по полу и между группами ФС, где $** - |\Delta| \geq 0,47$; $* - |\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС повышается с возрастом, причем для пациенток женского пола избыточное накопление железа происходит позже.

Биохимический показатель: СРБ

У лиц женского пола концентрация СРБ была статистически значимо ниже в I группе по сравнению с III (в 3,8 раза, $\Delta = -0,476$) и IV (в 13,3 раз, $\Delta = -0,703$); во II по сравнению с III (в 2,6 раз, $\Delta = -0,344$) и с IV (в 9,2 раз, $\Delta = -0,608$); в III по сравнению с IV группой пациентов (в 3,5 раза $\Delta = -0,339$) (Рисунок 6, Таблица 10).

У лиц мужского пола концентрация СРБ была статистически значимо ниже в I группе по сравнению с III (в 3,8 раза, $\Delta = -0,464$) и IV (в 12,0 раз, $\Delta = -0,685$); во II

по сравнению с IV (в 6,0 раз, $\Delta = -0,547$); в III по сравнению с IV группой пациентов (в 3,2 раза $\Delta = -0,355$).

Статистически значимой разницы концентрации СРБ не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,213; 0,102; 0,192; 0,155$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

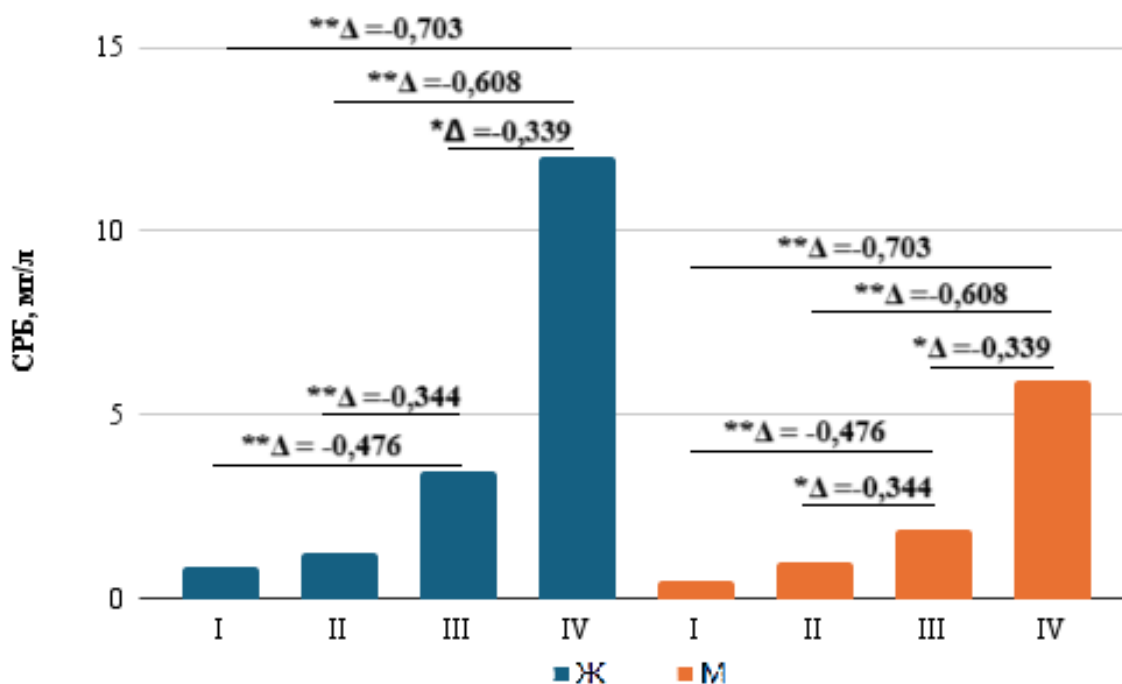


Рисунок 6 – Отличия концентрации СРБ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС повышается со степенью воспаления, что согласуется с данными литературы. Однако стоит обратить внимание на то, что высокие показатели ФС в IV группе связаны с повышенными показателями воспаления (СРБ), что требует детального обследования этих пациентов.

Показатели КАК

Количество лейкоцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,049; -0,064; -0,178; -0,018; -0,137$;

-0,117 между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно) (Рисунок 7, Таблица 10).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,129; 0,15; 0,088; 0,02; -0,029; -0,048$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно).

Статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,298; -0,131; -0,088; -0,002$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

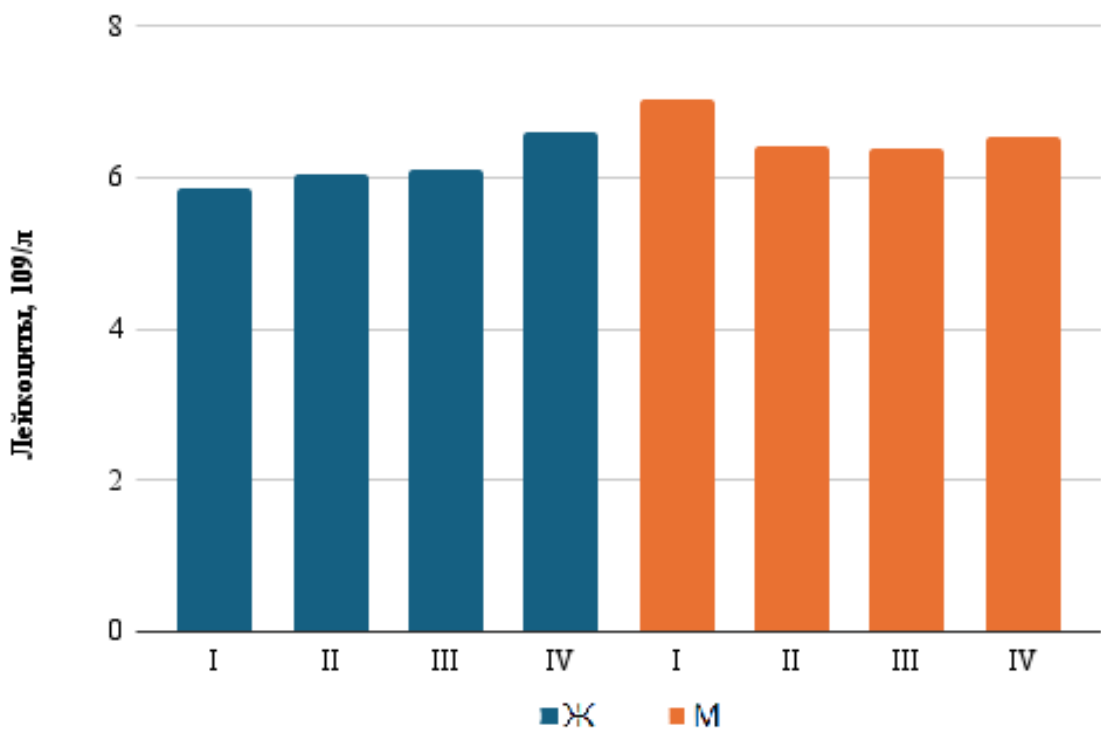


Рисунок 7 – Отличия уровня лейкоцитов по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от количества лейкоцитов. Небольшое, статистически незначимое их увеличение с ростом ФС, особенно в когорте пациенток женского пола, возможно, может являться одним из факторов, позволяющих использовать лейкоциты для несколько более точного предсказания ФС при использовании МО.

Количество эритроцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы по количеству эритроцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,085; -0,098; 0,057; -0,019; 0,124; 0,135$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно) (Рисунок 8, Таблица 10).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы по количеству эритроцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,092; -0,213; -0,111; -0,136; -0,036; -0,036$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно).

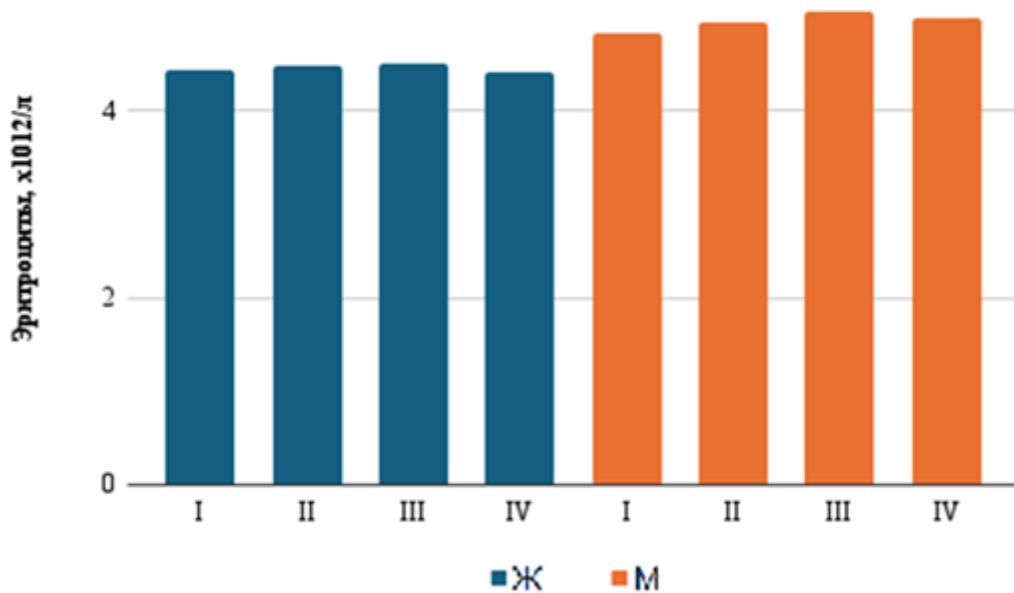


Рисунок 8 – Отличия количества эритроцитов по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от количества эритроцитов.

Концентрация HGB

У лиц женского пола концентрация HGB была статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 13 г/л, $\Delta = -0,585$), III (на 16 г/л, $\Delta = -0,614$) и IV (на 13 г/л, $\Delta = -0,398$) (Рисунок 9, Таблица 10).

У лиц мужского пола концентрация HGB была статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 21 г/л, $\Delta = -0,587$), III (на 30 г/л, $\Delta = -0,787$) и IV (на 28 г/л, $\Delta = -0,787$).

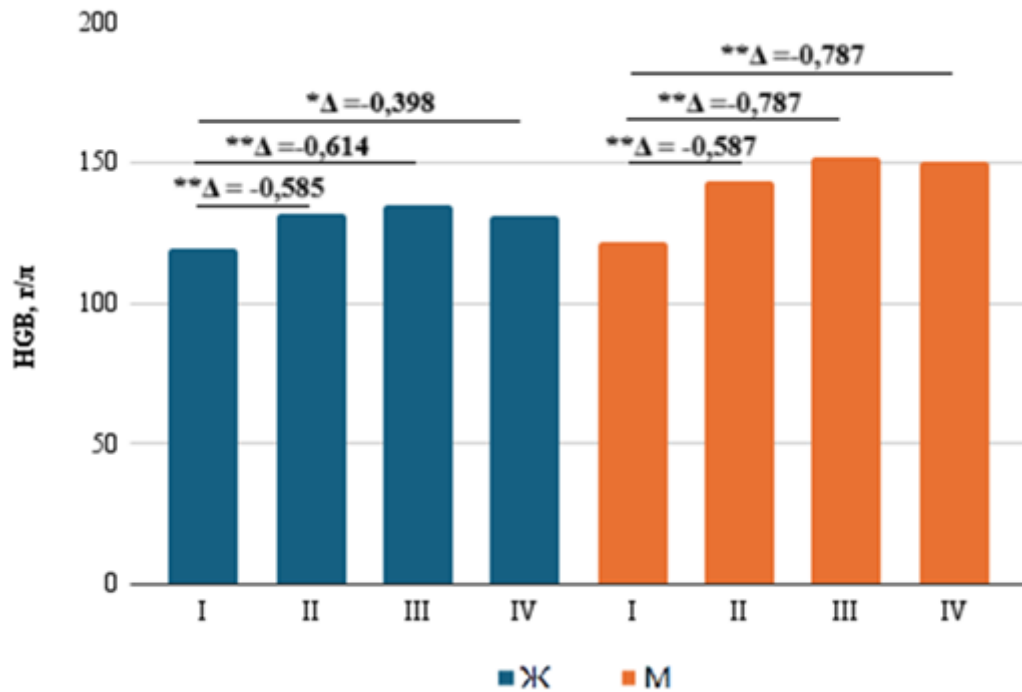


Рисунок 9 – Отличия концентрации HGB по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален концентрации HGB, что согласуется с данными литературы. Причем при ФС менее 15 мкг/л у пациенток женского пола, медиана гемоглобина соответствует анемии, что требует принятия решения не только об обследовании этой группы, но и назначении лекарственного лечения анемии.

Гематокрит

У лиц женского пола НСТ был статистически значимо ниже в I группе по сравнению со II (на 3,1%, $\Delta = -0,48$) и III (на 3,9%, $\Delta = -0,53$) (Рисунок 10, Таблица 10).

У лиц мужского пола НСТ был статистически значимо ниже в I группе по сравнению со II (на 5,4%, $\Delta = -0,503$), III (на 7,7%, $\Delta = -0,728$) и IV (на 7,2%, $\Delta = -0,633$).

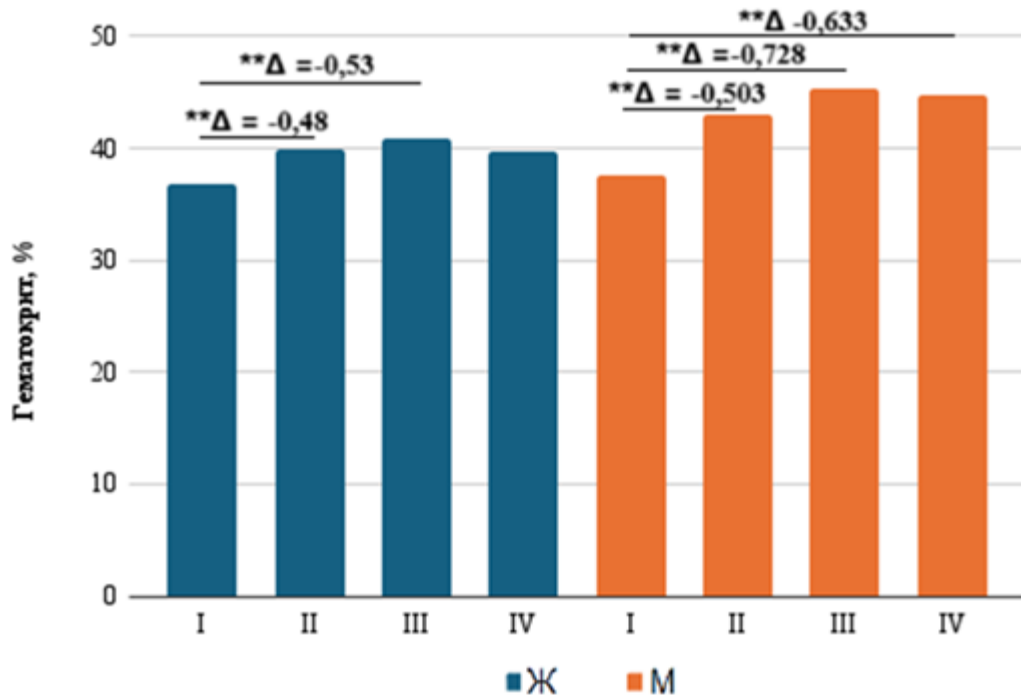


Рисунок 10 – Отличия НСТ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален НСТ, что позволяет использовать этот показатель не как рутинный, но как один из параметров при создании алгоритмов МО.

MCV

У лиц женского пола значение MCV было статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 5,4 фл, $\Delta = -0,509$), III (на 6,4 фл, $\Delta = -0,602$) и IV (на 6,2 фл, $\Delta = -0,589$) (Рисунок 11, Таблица 10).

У лиц мужского пола значение MCV было статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 8,6 фл, $\Delta = -0,634$), III (на 11,4 фл, $\Delta = -0,842$) и IV (на 11,7 фл, $\Delta = -0,844$); во II по сравнению с IV (на 3,3 фл, $\Delta = -0,345$).

Значение MCV было статистически значимо ниже у лиц женского пола, по сравнению с лицами мужского пола в I группе ($\Delta = -0,345$). Статистически значимой разницы показателя MCV не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,267; 0,084; 0,047$ для II, III, IV групп пациентов, соответственно).

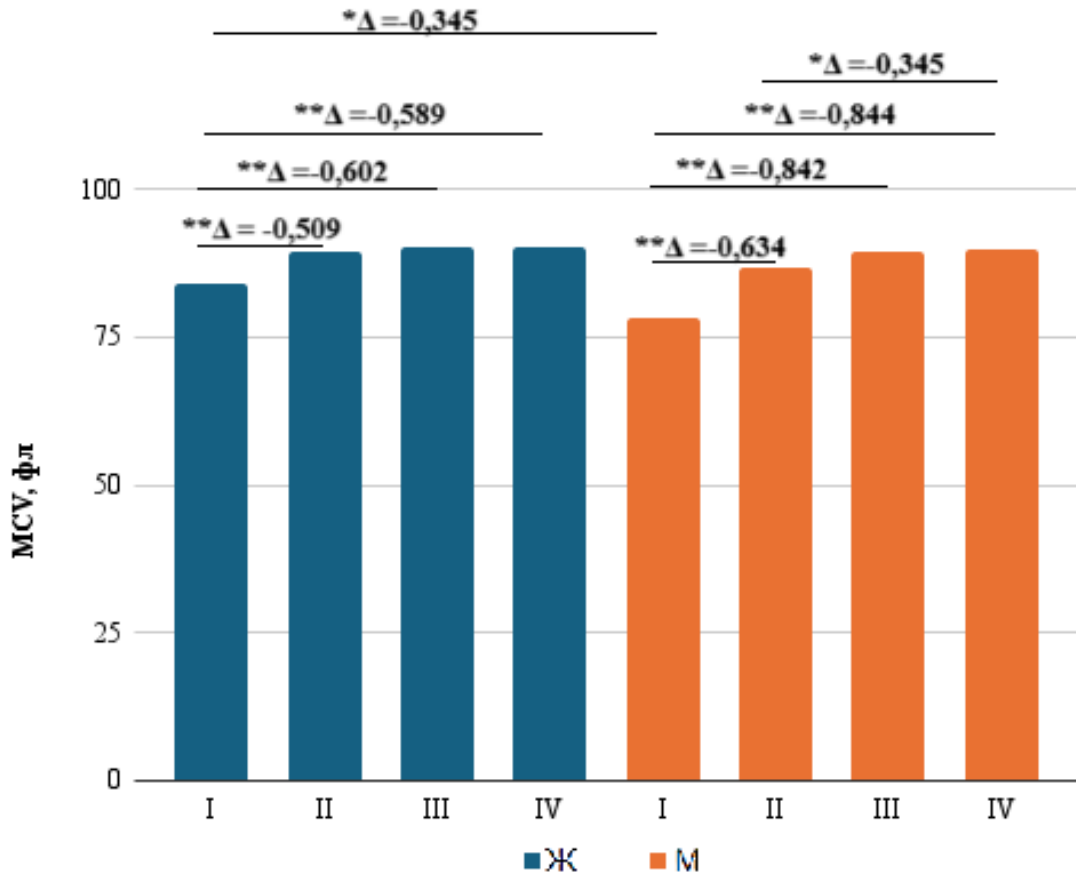


Рисунок 11 – Отличия MCV по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален значению MCV, что доказывает развитие микроцитоза при ДЖ.

МСН

У лиц женского пола значение МСН было статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 2,6 пг, $\Delta = -0,582$), III (на 2,8 пг, $\Delta = -0,647$) и IV (на 2,7 пг, $\Delta = -0,62$) (Рисунок 12, Таблица 10).

У лиц мужского пола значение МСН было статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 3,4 пг, $\Delta = -0,708$, III (на 4,4 пг, $\Delta = -0,883$) и IV (на 4,5 пг, $\Delta = -0,88$); во II по сравнению с III (на 1 пг, $\Delta = -0,341$) и во II по сравнению с IV (на 1,1 пг, $\Delta = -0,347$).

Статистически значимой разницы уровня МСН не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,298$; $0,172$; $-0,087$; $-0,125$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

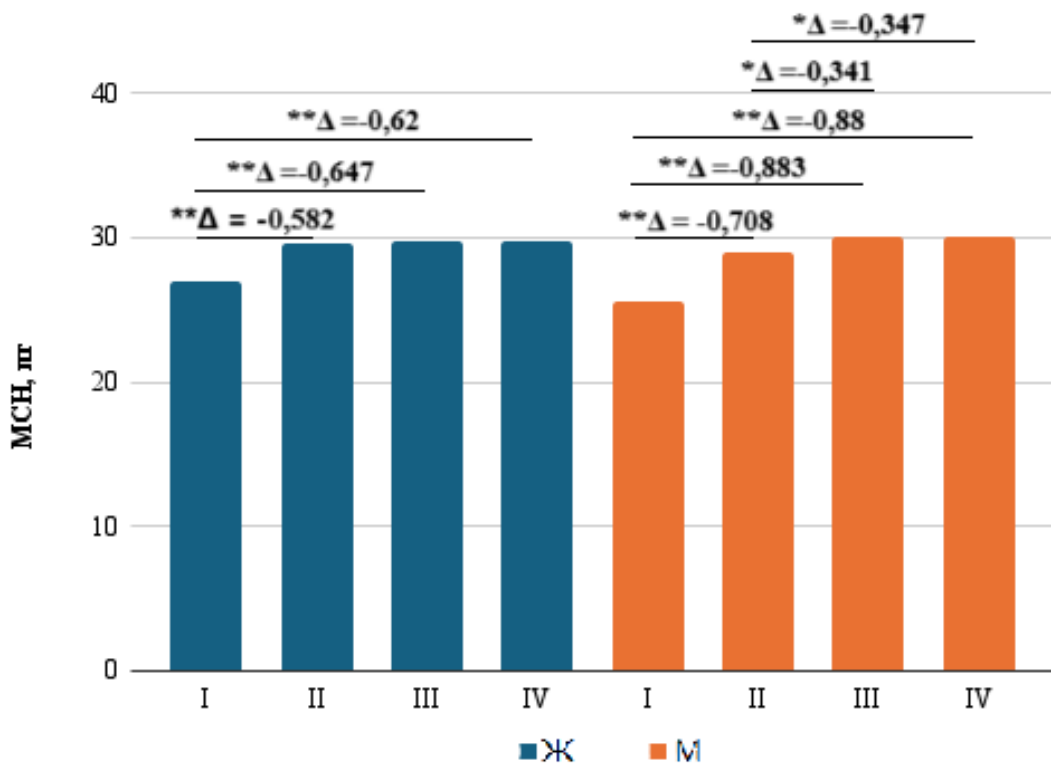


Рисунок 12 – Отличия МСН по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален значению МСН, что показывает параллельность событий формирования микроцитоза и гипохромии при состояниях, связанных с ДЖ.

МСНС

У лиц женского пола показатель МСНС был статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 1 г/дл, $\Delta = -0,442$), III (на 1 г/дл, $\Delta = -0,417$) и IV (на 0,8 г/дл, $\Delta = -0,356$) (Рисунок 13, Таблица 10).

У лиц мужского пола показатель МСНС был статистически значимо ниже в I группе по сравнению с II (на 1 г/дл, $\Delta = -0,423$), III (на 1,2 г/дл, $\Delta = -0,47$) и IV (на 1,2 г/дл, $\Delta = -0,449$).

Статистически значимой разницы МСНС не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,075$; $-0,155$; $-0,24$; $-0,265$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

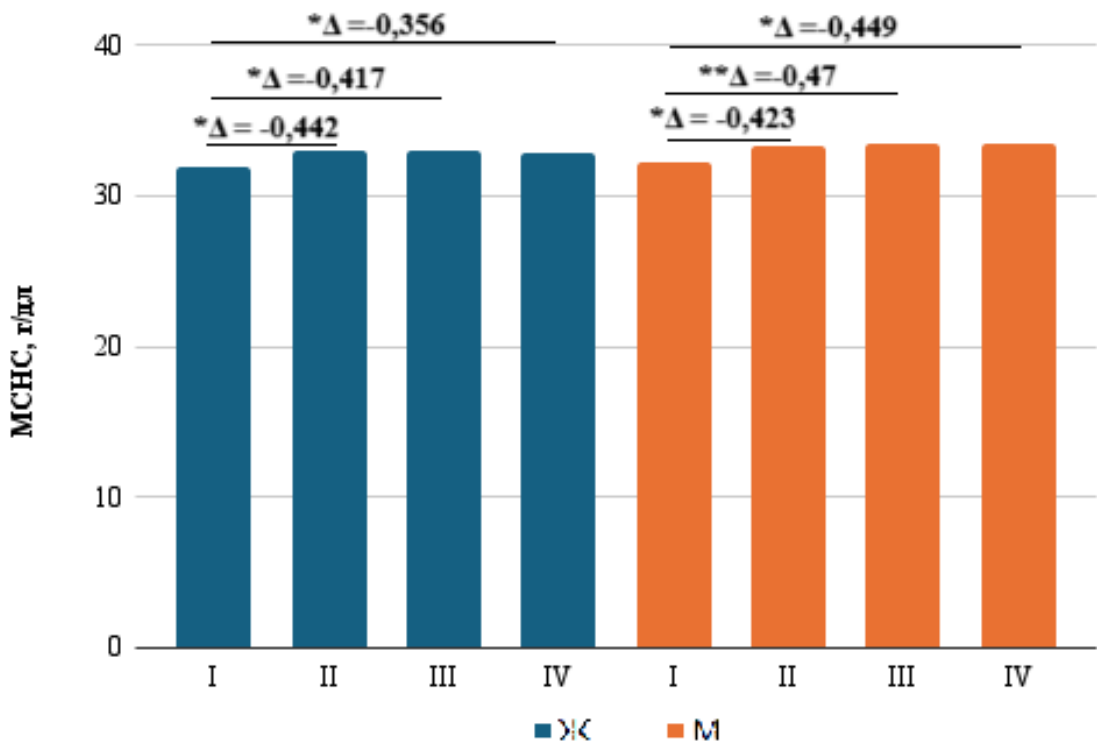


Рисунок 13 – Отличия МСНС и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален показателю МСНС.

RDW-CV

У лиц женского пола показатель RDW-CV был статистически значимо выше в I группе по сравнению с II (на 1,5%, $\Delta = 0,537$), III (на 1,4%, $\Delta = 0,523$) и IV (на 1,1%, $\Delta = 0,345$) (Рисунок 14, Таблица 10).

У лиц мужского пола показатель RDW-CV был статистически значимо выше в I группе по сравнению с II (на 1,6%, $\Delta = 0,551$), III (на 1,8%, $\Delta = 0,673$) и IV (на 1,7%, $\Delta = 0,615$).

Статистически значимой разницы RDW-CV не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,106$; $-0,088$; $0,096$; $0,223$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

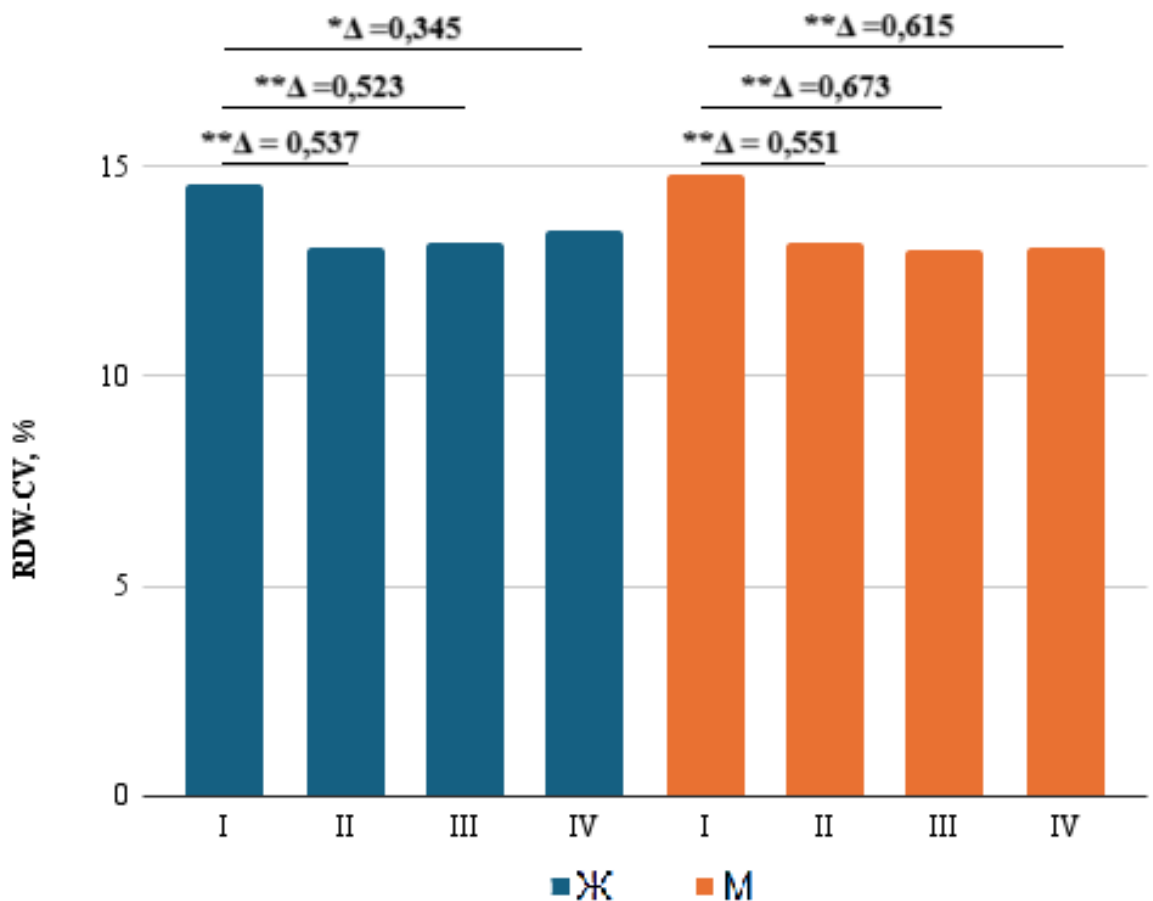


Рисунок 14 – Отличия RDW-CV по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС обратно пропорционален показателю RDW-CV, что свидетельствует о нарушении нормального формирования эритроцитов в костном мозге при ДЖ.

Количество тромбоцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы уровня PLT не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,184; 0,241; 0,263; 0,07; 0,123; 0,062$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно) (Рисунок 15, Таблица 10), хотя наблюдается тенденция к снижению при повышении ФС.

У лиц мужского пола уровень PLT был статистически значимо выше в I группе по сравнению с II (в 1,2 раза, $\Delta = 0,356$), III (в 1,3 раза, $\Delta = 0,544$) и IV (в 1,4 раза, $\Delta = 0,525$).

Статистически значимой разницы уровня PLT не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,199; 0,023; 0,158; 0,096$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

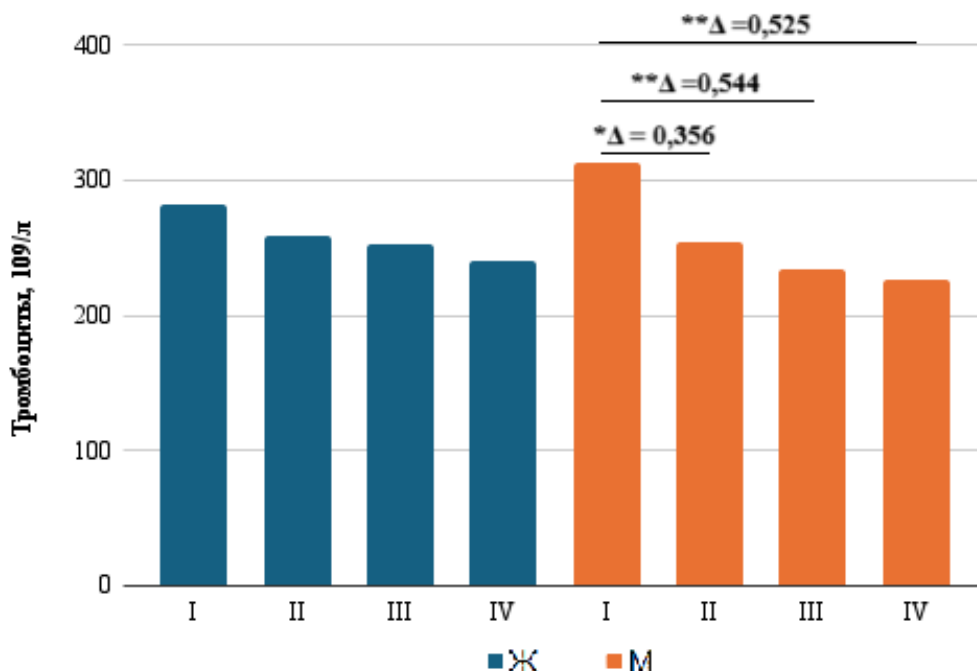


Рисунок 15 – Отличия PLT по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что снижение ФС ассоциируется с повышением PLT в крови.

Относительное содержание нейтрофилов

У лиц женского пола NEU% было статистически значимо ниже в II группе по сравнению с IV (на 7%, $\Delta = -0,334$) (Рисунок 16, Таблица 10).

У лиц мужского пола NEU% было статистически значимо ниже в I группе по сравнению с IV (на 9,7%, $\Delta = -0,425$).

Статистически значимой разницы NEU% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,330$; $0,175$; $0,047$; $0,147$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

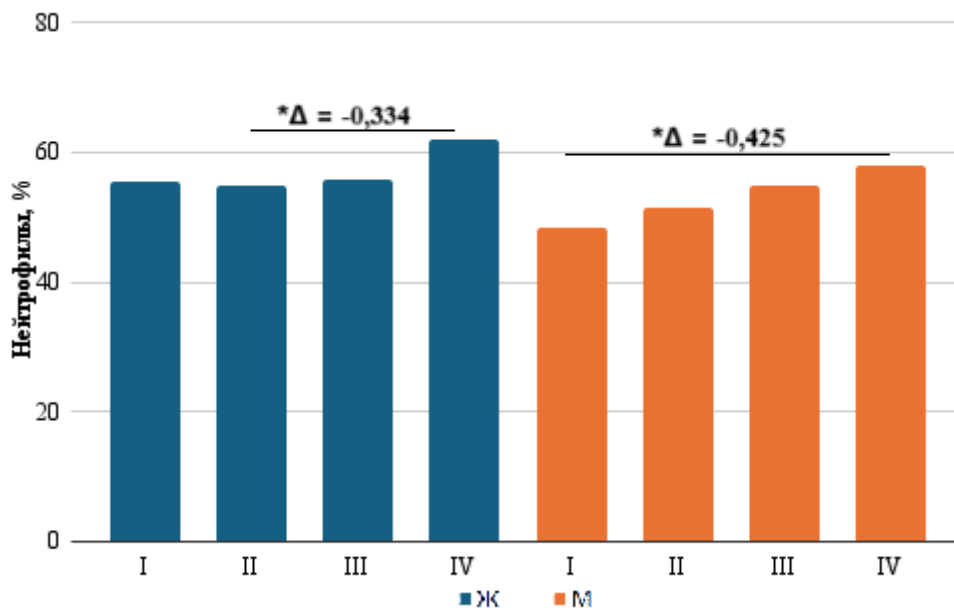


Рисунок 16 – Отличия NEU% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что высокий уровень ФС может сопровождаться увеличением уровня нейтрофилов при воспалении, что потенциально указывает на его роль в модуляции воспалительного ответа.

Относительное содержание эозинофилов

У лиц женского пола EOS% было статистически значимо выше в I группе по сравнению с IV (в 1,9 раз, $\Delta = 0,36$); во II по сравнению с IV (в 2 раза, $\Delta = 0,36$) (Рисунок 17, Таблица 10).

У лиц мужского пола EOS% было статистически значимо выше в I группе по сравнению с IV (в 1,8 раз, $\Delta = 0,382$); во II по сравнению с IV (в 1,8 раз, $\Delta = 0,354$).

Статистически значимой разницы EOS% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,22$; $-0,176$; $-0,155$; $-0,139$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

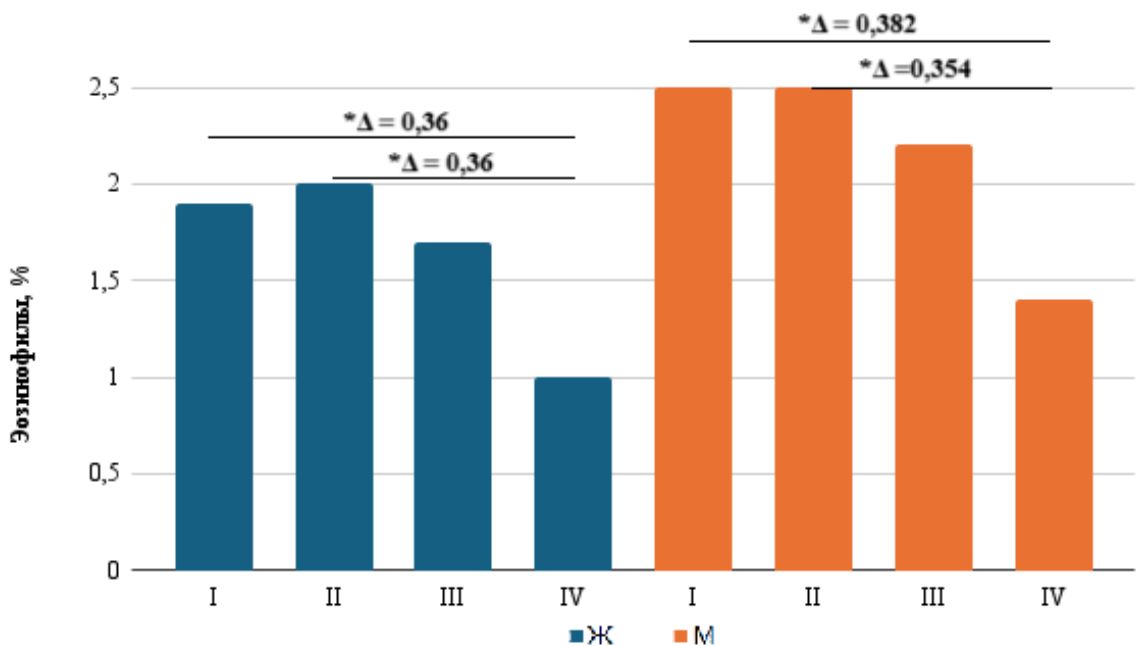


Рисунок 17 – Отличия EOS% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС обратно пропорционален относительному содержанию эозинофилов.

Относительное содержание базофилов

У лиц женского пола статистически значимой разницы BAS% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,032$; $0,131$; $0,315$; $0,103$; $0,294$; $0,198$ между

парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно) (Рисунок 18, Таблица 10).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы BAS% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,014; 0,032; 0,207; 0,049; 0,233; 0,185$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно).

Статистически значимой разницы BAS% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,05; 0,007; -0,048; -0,067$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

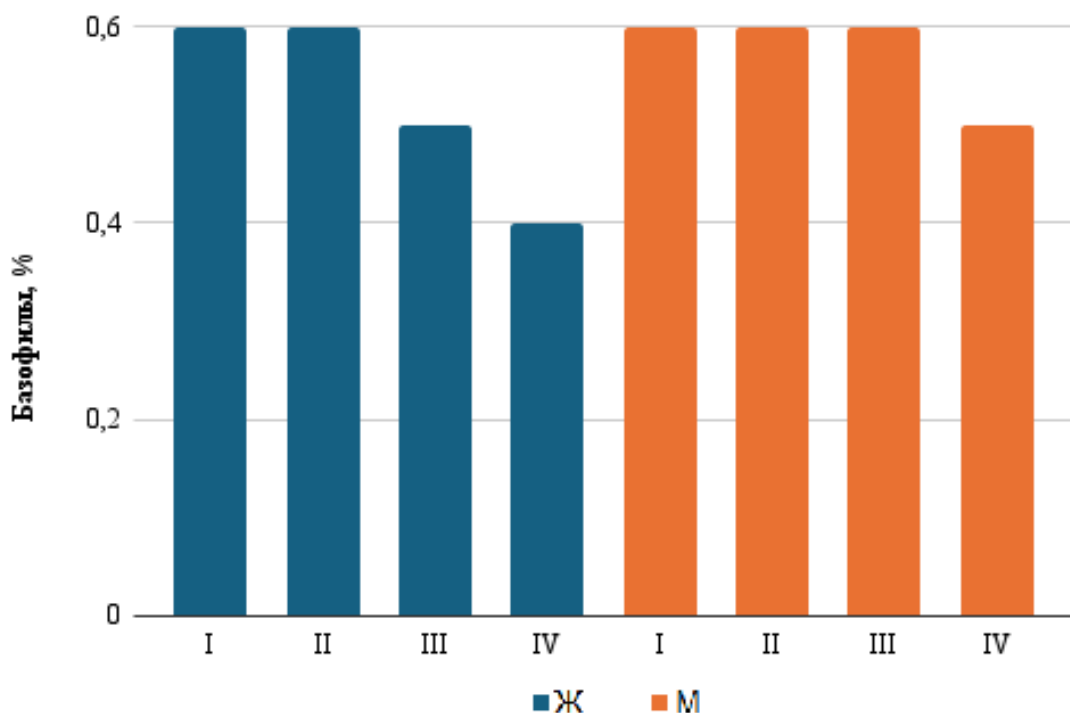


Рисунок 18 – Отличия BAS% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от BAS%. Однако прослеживается тенденция к снижению этого показателя при накоплении железа в организме, следовательно, такая закономерность может использоваться при обучении и формировании алгоритмов МО при использовании больших баз данных.

Относительное содержание лимфоцитов

У лиц женского пола LYM% было статистически значимо выше во II группе по сравнению с IV (на 6,8%, $\Delta = 0,349$) (Рисунок 19, Таблица 10).

У лиц мужского пола LYM% было статистически значимо выше в I группе по сравнению с IV (на 8,8%, $\Delta = 0,416$).

Статистически значимой разницы LYM% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,284$; $-0,099$; $0,011$; $-0,113$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

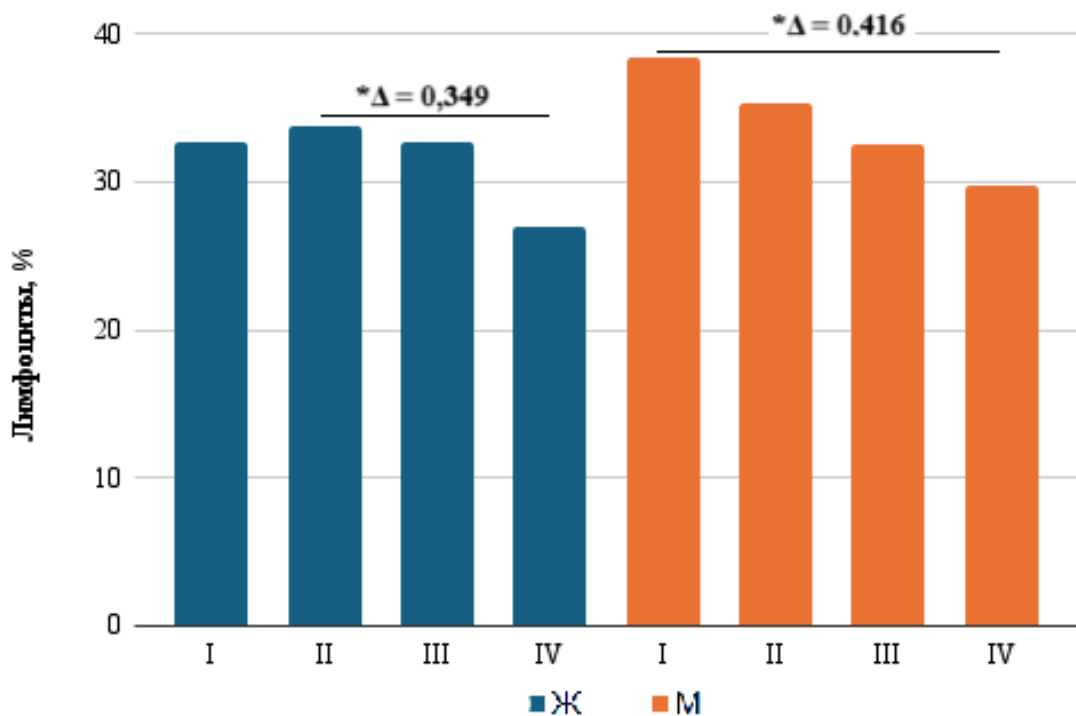


Рисунок 19 – Отличия LYM% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС обратно пропорционален LYM%.

Относительное содержание моноцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы MON% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,082$; $0,014$; $0,071$; $-0,063$; $0,006$; $0,059$ между

парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно) (Рисунок 20, Таблица 10).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы MON% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,064; -0,092; -0,087; -0,028; -0,028; -0,003$ между парами групп I-II, I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-IV, соответственно).

Статистически значимой разницы MON% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,071; -0,209; -0,166; -0,189$ для I, II, III, IV групп пациентов, соответственно).

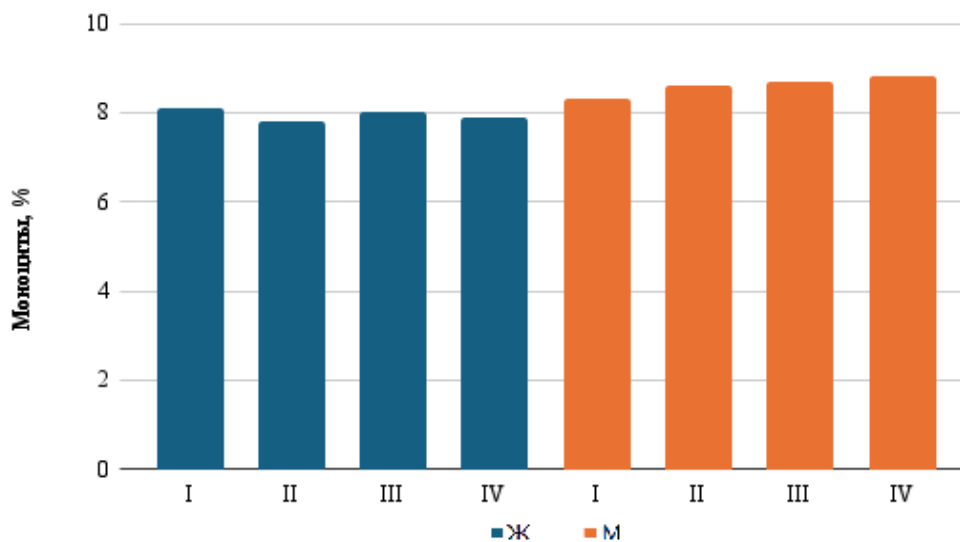


Рисунок 20 – Отличия MON% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от MON%.

СОЭ

У лиц женского пола показатель СОЭ был статистически значимо ниже в I группе по сравнению с IV (в 0,4 раз, $\Delta = -0,435$); во II по сравнению с IV (в 0,3 раза, $\Delta = -0,521$) (Рисунок 21, Таблица 10).

У лиц мужского пола показатель СОЭ был статистически значимо ниже во II по сравнению с IV (в 0,4 раз, $\Delta = -0,337$).

Показатель СОЭ был статистически значимо выше у лиц женского пола, по сравнению с лицами мужского пола, в III и IV группах ($\Delta = 0,37$; $0,341$ для III, IV групп пациентов, соответственно)

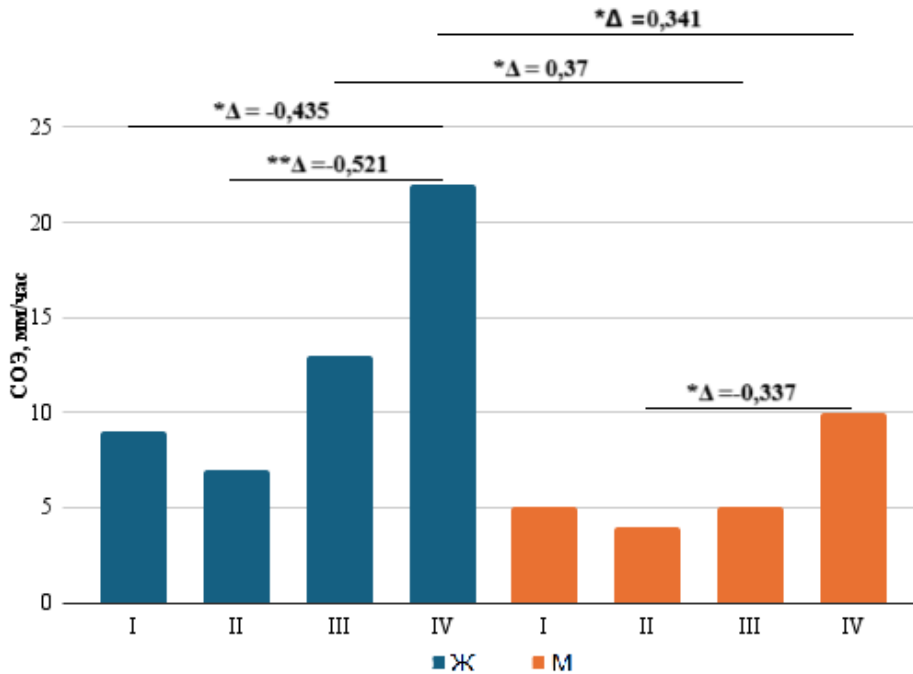


Рисунок 21 – Отличия СОЭ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС повышается со степенью воспаления и позволяет определить СОЭ, как важнейший критерий алгоритмов МО для прогнозирования содержания ФС.

3.2. Определение распространенности различных вариантов железодефицитных синдромов, поиск взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки и демографических, лабораторных данных в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями

3.2.1. Эпидемиология дефицита и избытка железа в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями

Гистограмма распределения уровня ФС когорты пациентов с микро-нормоцитарными анемиями представлена на Рисунке 22. В данной выборке преобладают больше низких значений ФС по отношению к общей выборке пациентов.

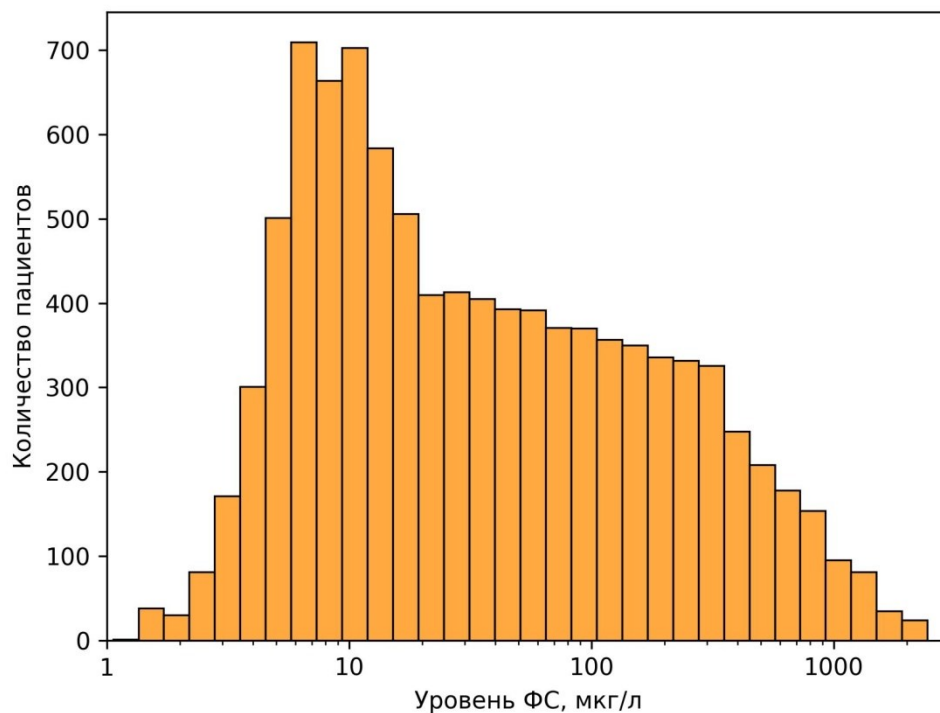


Рисунок 22 – Распределение уровня ФС в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями

Число обследованных в I группе составило 3762 (38,5 %), II – 3231 (33,1 %) в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями ($n = 9771$). Число обследованных в IV группе составило 1239 (12,7 %). Таким образом, ЖДА и

ЖДА+АХБ (группы I и II) выявлены у подавляющего количества пациентов в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями – у 71,6%, АХБ (III) – у 15,7%, анемия без ДЖ (IV) – у 12,7% пациентов (Таблицы 12, 14).

Все указанные группы дополнительно были разделены на лиц мужского и женского пола, лиц младше и старше 45 лет включительно (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по полу, возрасту и группам ФС в когорте пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями (n = 9771)

| Когорта пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями | Лица женского пола <45 лет, n (%) | Лица женского пола ≥45 лет, n (%) | Лица мужского пола <45 лет, n (%) | Лица мужского пола ≥45 лет, n (%) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 9771 (100) | 4653 (47,6) | 3334 (34,1) | 268 (2,7) | 1516 (15,6) |

По данным таблицы видно, что микро- нормоцитарная анемия характерна больше для лиц женского пола молодого возраста, когорта которых составляет почти половину всех случаев в выборке пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями.

3.2.1.1. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц женского пола в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, в группе менее 45 лет, сравнение с показателями пациенток 45 лет и старше

Число лиц женского пола в Ia (ЖДА) группе в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями составило 3606 (45,1%), во IIa (ЖДА+АХБ) – 2828 (35,5%). Число лиц женского пола в IVa (анемия без ДЖ) (ФС ≥300 мкг/л) составило 544 (6,8%). Таким образом, ЖДА и ЖДА+АХБ (группы Ia и IIa) выявлены у подавляющего количества пациенток с микро- нормоцитарными

анемиями – у 80,6 %, АХБ (IIIa) – у 12,6%, анемия без ДЖ (IVa) – у 6,8% пациенток (Таблица 12).

Таблица 12 – Соотношение различных вариантов ЖДС в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц женского пола

| Группа (ФС, мкг/л) | Число лиц женского пола | |
|-----------------------|-------------------------|------|
| | n | % |
| Ia (ФС <15) | 3606 | 45,1 |
| IIa (15 ≤ ФС <100) | 2828 | 35,5 |
| IIIa (100 ≤ ФС <300) | 1009 | 12,6 |
| IVa (ФС ≥300) | 544 | 6,8 |

Число лиц женского пола репродуктивного возраста (до 45 лет) в когорте пациенток с микро- нормоцитарными анемиями составило 4653 (58,3%). Отмечено преобладание доли женского пола с ЖДА и ЖДА+АХБ, которая составила 93,5% от выборки молодых женщин. Эту группу представляют обследованные с уровнем ФС, соответствующему группе Ia (n = 2690, 57,8%) и IIa (n = 1661, 35,7%). ЖДА у молодых женщин встречается статистически значимо чаще по сравнению с немолодыми (коэффициент $\chi^2 = 720,6$, $p < 0,001$) в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями (Таблица 13).

Группа пациенток 45 лет и старше составила 3334 человека, или 41,7% от общего количества пациенток с микро- нормоцитарными анемиями. В описываемой группе ЖДА и ЖДА+АХБ выявлены у 2083 человек, что составило 62,5% этой выборки. АХБ (IIIa) и анемия без ДЖ (IVa) у немолодых женщин встречается статистически значимо чаще, чем у молодых (коэффициент $\chi^2 = 622,50$ и 453,4, $p < 0,001$, соответственно) (Таблица 13).

Таблица 13 – Соотношение различных вариантов ЖДС в когорте пациенток с микро- нормоцитарными анемиями у пациенток репродуктивного возраста и старше 45 лет включительно

| Группа (ФС, мкг/л) | до 45 лет | | старше 45 лет включительно | | χ^2 | p |
|-----------------------|-----------|------|-------------------------------|------|----------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| Ia (ФС <15) | 2690 | 57,8 | 916 | 27,5 | 720,60 | <0,001 |
| IIa (15 ≤ ФС <100) | 1661 | 35,7 | 1167 | 35,0 | 0,38 | 0,540 |
| IIIa (100 ≤ ФС <300) | 222 | 4,8 | 787 | 23,6 | 622,50 | <0,001 |
| IVa (ФС ≥300) | 80 | 1,7 | 464 | 13,9 | 453,40 | <0,001 |

3.2.1.2. Характеристика показателей ферритина сыворотки у лиц мужского пола в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, в группе младше 45 лет, сравнение с показателями пациентов 45 лет и старше

Число мужчин в Ia группе в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями составило 156 (8,7%), в IIa – 403 (22,6%). Число мужчин в IVa группе (ФС ≥300 мкг/л) составило 695 (39,0%). Таким образом, большинство пациентов мужского пола с микро- нормоцитарными анемиями имеют нормальные показатели ФС. Группа с анемией без ДЖ (IVa) составила 39,0%, ДЖ (группы Ia и IIa) выявлен у 31,3%, АХБ (IIIa) – у 29,7% пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Соотношение различных вариантов ЖДС в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц мужского пола

| Группа (ФС, мкг/л) | Число лиц мужского пола | |
|-----------------------|-------------------------|------|
| | абс. | % |
| Ia (ФС <15) | 156 | 8,7 |
| IIa (15 ≤ ФС <100) | 403 | 22,6 |
| IIIa (100 ≤ ФС <300) | 530 | 29,7 |
| IVa (ФС ≥300) | 695 | 39,0 |

Число молодых мужчин (до 45 лет) в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями составило 268 (15,0%). Доля мужчин с ДЖ (группы Ia и IIa) составила 37,7% от выборки молодых мужчин. Эту группу представляют пациенты с уровнем ФС, соответствующему ЖДА (Ia) (n = 39, 14,6%) и ЖДА+АХБ (IIa) (n = 62, 23,1%). ЖДА (Ia) у молодых мужчин встречается статистически значимо чаще по сравнению с немолодыми (коэффициент $\chi^2 = 12,49$, $p < 0,001$) в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями (Таблица 15).

Группа лиц мужского пола старше 45 лет составила 1516 человека, или 85,0% от общего количества с микро-нормоцитарными анемиями. В описываемой группе ДЖ (группы Ia и IIa) выявлен у 458 человек, что составило 30,2% этой выборки. Эту группу представляют пациенты с уровнем ФС, соответствующему ЖДА (Ia) (n = 117, 7,7%) и ЖДА+АХБ (IIa) (n = 341, 22,5%).

Таблица 15 – Соотношение различных вариантов ЖДС в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями у лиц мужского пола до 45 лет и старше 45 лет включительно

| Группа (ФС, мкг/л) | до 45 лет | | старше 45 лет включительно | | χ^2 | p |
|-----------------------|-----------|------|-------------------------------|------|----------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| Ia (ФС <15) | 39 | 14,6 | 117 | 7,7 | 12,49 | <0,001 |
| IIa (15 ≤ ФС <100) | 62 | 23,1 | 341 | 22,5 | 0,02 | 0,879 |
| IIIa (100 ≤ ФС <300) | 71 | 26,5 | 459 | 30,3 | 1,39 | 0,239 |
| IVa (ФС ≥300) | 96 | 35,8 | 599 | 39,5 | 1,15 | 0,283 |

3.2.2. Описание данных алгоритма регрессии

С целью определения наиболее значимых для разрабатываемых прогностических алгоритмов параметров на первом этапе провели оценку взаимосвязи демографических данных и полученных лабораторных показателей в

когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями. Чем старше пациент, тем выше степень воспаления, эритроцитарные индексы, количество нейтрофилов, СРБ и СОЭ, и выше показатели ФС, что согласуется с данными литературы и позволяет использовать эти показатели для создания алгоритмов МО. Практическая значимость предикторов, согласно критерию ($|r_s| > 0,3$), в прогнозе уровня ФС выявлена для следующих используемых в работе показателей на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями (Рисунок 23): возраст ($r_s = + 0,41$), СРБ (+ 0,47), RDW-CV (+ 0,33), RBC (+ 0,40), MCV (+ 0,53), MCH (+ 0,54), MCHC (+ 0,38) для лиц женского пола; СРБ (+ 0,44), MCV (+ 0,34), MCH (+ 0,36) – для лиц мужского пола.

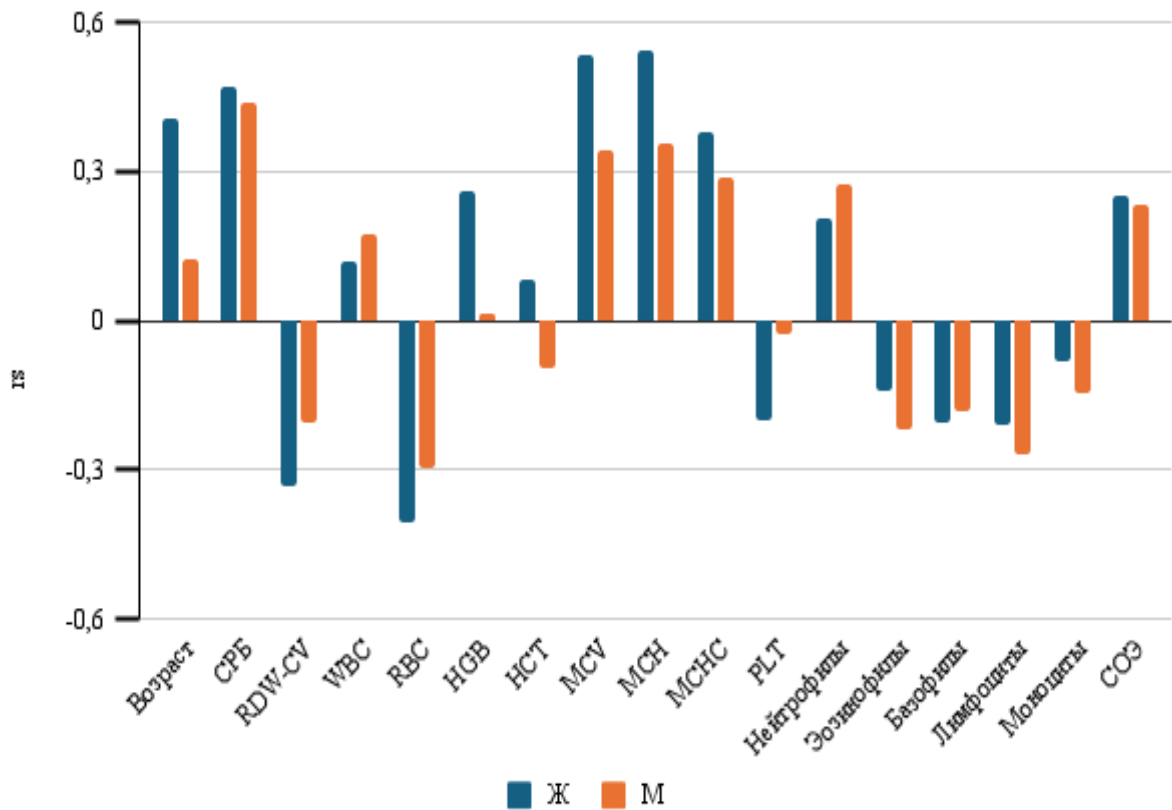


Рисунок 23 – Значение коэффициента корреляции между значением ФС и другими количественными параметрами на выборке пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями, r_s

3.2.3. Описание данных алгоритма классификации по определению взаимосвязи известного содержания ферритина сыворотки с демографическими данными, показателями клинического анализа крови, С-реактивного белка

В Таблице 16 представлена описательная статистика лабораторных показателей и демографических данных в группах с различными диапазонами ФС в зависимости от пола в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями. Таблица 16 – Характеристика демографических данных и лабораторных показателей в когорте пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями и группах с различными диапазонами ФС

| Характеристика | Пол | Группа ФС (Ме [Q ₁ ; Q ₃]) | | | |
|-------------------------------------|-----|---|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | | Ia | IIa | IIIa | IVa |
| Возраст, лет | ж | 38 [30; 46] ^{BB} | 41 [32; 60] ^{ГД} | 63 [49; 73,3] | 66 [55; 77] |
| | м | 58 [45,8; 67] ^{BB} | 65 [54; 74] | 65 [59; 80] | 67 [56; 78] |
| | ж-м | p < 0,01; Δ = -0,58 | p < 0,01; Δ = -0,48 | p < 0,01; Δ = -0,14 | p = 0,35; Δ = -0,03 |
| ФС, мкг/л | ж | 7,44 [5,2; 10,4] ^{ABB} | 35,4 [22,2; 57] ^{ГД} | 163 [127; 217,5] ^E | 492,5 [366,9; 742,2] |
| | м | 8,47 [5,9; 11,2] ^{ABB} | 47,5 [29,0; 74,4] ^{ГД} | 189 [139,5; 241] ^E | 563 [412; 889,5] |
| | ж-м | p = 0,01 Δ = -0,12 | p < 0,01 Δ = -0,23 | p < 0,01; Δ = -0,16 | p < 0,01; Δ = -0,15 |
| СРБ, мг/л | ж | 1,09 [0,4; 3,0] ^{BB} | 2,58 [0,8; 9,3] ^{ГД} | 10,47 [2,5; 35,2] | 28,61 [4,6; 91,1] |
| | м | 1,72 [0,7; 4,7] ^{BB} | 3,63 [1,0; 15,4] ^{ГД} | 5,47 [1,7; 23,4] ^c | 27,86 [4,4; 80,9] |
| | ж-м | p < 0,01 Δ = -0,18 | p < 0,01 Δ = -0,12 | p < 0,01 Δ = 0,14 | p = 0,72 Δ = 0,01 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | ж | 5,82 [4,8; 7,2] | 6,04 [4,9; 7,7] | 6,37 [4,8; 8,5] | 6,9 [5,1; 9,4] |
| | м | 6,69 [5,0; 8,1] | 6,36 [5,1; 8,1] | 6,91 [5,4; 8,3] | 7,43 [5,7; 9,8] |
| | ж-м | p = 0 Δ = -0,16 | p = 0,02 Δ = -0,07 | p < 0,01 Δ = -0,1 | p = 0,01 Δ = -0,09 |
| Эритроциты, x10 ¹² /л | ж | 4,28 [4,0; 4,6] ^{ABB} | 4,03 [3,8; 4,3] ^{ГД} | 3,93 [3,7; 4,2] | 3,77 [3,4; 4,0] |
| | м | 4,57 [4,2; 4,9] ^{BB} | 4,26 [4,0; 4,6] | 4,15 [3,8; 4,4] | 4,01 [3,6; 4,3] |
| | ж-м | p < 0,01 Δ = -0,28 | p < 0,01 Δ = -0,3 | p < 0,01 Δ = -0,29 | p < 0,01 Δ = -0,29 |
| HGB, г/л | ж | 109 [100; 116] ^a | 115 [110; 118] | 114 [107; 118] | 110 [100; 116] |
| | м | 109 [90; 122] ^{ab} | 121 [109; 126] | 123 [115; 128] | 119 [107; 125] |
| | ж-м | p = 0,6 Δ = -0,03 | p < 0,01 Δ = -0,32 | p < 0,01 Δ = -0,55 | p < 0,01 Δ = -0,42 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Гематокрит, % | ж | 34,6 [32,4; 36,3] | 35,3 [33,8; 36,5] | 34,9 [33,1; 36,4] | 33,85 [30,8; 35,7] |
| | м | 35,75 [30,6; 38,9] | 37,4 [34,4; 39,2] | 37,6 [35,2; 39] | 36,3 [32,8; 38,3] |
| | ж-м | p = 0,01 $\Delta = -0,12$ | p < 0,01 $\Delta = -0,36$ | p < 0,01 $\Delta = -0,47$ | p < 0,01 $\Delta = -0,36$ |
| MCV, фл | ж | 80,7 [74,9; 85,5] ^{АБВ} | 87,8 [83,3; 91,3] | 88,9 [85,1; 92,5] | 90 [86,3; 93,4] |
| | м | 75,9 [70,1; 82,2] ^{АБВ} | 86,6 [81,9; 91,2] | 89,6 [85,9; 93,8] | 90,3 [86,1; 94,1] |
| | ж-м | p < 0,01 $\Delta = 0,29$ | p = 0,04 $\Delta = 0,07$ | p = 0,01 $\Delta = -0,08$ | p = 0,24 $\Delta = -0,04$ |
| MCH, пг | ж | 25,2 [22,7; 27,3] ^{АБВ} | 28,5 [26,5; 30] | 28,7 [27,4; 30] | 29,1 [27,9; 30,3] |
| | м | 22,9 [19,9; 25,9] ^{АБВ} | 27,9 [25,2; 29,7] ^а | 29,2 [27,8; 30,7] | 29,4 [28,1; 30,5] |
| | ж-м | p < 0,01 $\Delta = 0,3$ | p < 0,01 $\Delta = 0,11$ | p < 0,01 $\Delta = -0,14$ | p = 0,03 $\Delta = -0,07$ |
| MCHC, г/дл | ж | 31,3 [30; 32,3] ^{абв} | 32,4 [31,4; 33,2] | 32,3 [31,3; 33,1] | 32,3 [31,4; 33,1] |
| | м | 30,4 [28,6; 31,7] ^{абв} | 32 [30,9; 32,7] | 32,6 [31,7; 33,4] | 32,6 [31,7; 33,4] |
| | ж-м | p < 0,01 $\Delta = 0,27$ | p < 0,01 $\Delta = 0,18$ | p < 0,01 $\Delta = -0,12$ | p = 0,01 $\Delta = -0,1$ |
| RDW-CV, % | ж | 15,8 [14,3; 17,4] ^{аб} | 14 [13,1; 15,5] | 14,1 [13,2; 15,4] | 14,5 [13,5; 16] |
| | м | 17,9 [15,13; 20] ^{абв} | 15,15 [13,7; 17,7] | 14,2 [13,4; 15,2] | 14,2 [13,4; 15,9] |
| | ж-м | p < 0,01 $\Delta = -0,31$ | p < 0,01 $\Delta = -0,3$ | p = 0,24 $\Delta = -0,04$ | p = 0,19 $\Delta = 0,05$ |
| Тромбоциты, , 10 ⁹ /л | ж | 290,5 [241; 349] | 257 [212; 311] | 258 [198; 320] | 264,5 [196,8; 354,3] |
| | м | 294,5 [238,8; 360,3] ^{аб} | 237,5 [193; 302,5] | 238 [188; 291] | 251 [194; 328] |
| | ж-м | p = 0,72 $\Delta = -0,02$ | p < 0,01 $\Delta = 0,13$ | p < 0,01 $\Delta = 0,12$ | p = 0,11 $\Delta = 0,06$ |
| Нейтрофилы, , % | ж | 56,4 [49,9; 63,2] ^в | 58,3 [50,6; 66,7] ^а | 61,65 [53,4; 70,3] | 67,75 [57,6; 77,9] |
| | м | 58,6 [52,4; 64,8] ^в | 59,2 [52,0; 66,8] | 61,9 [54,4; 69,5] | 66,2 [58,5; 75,1] |
| | ж-м | p = 0,01 $\Delta = -0,13$ | p = 0,33 $\Delta = -0,03$ | p = 0,83 $\Delta = -0,01$ | p = 0,13 $\Delta = 0,05$ |
| Эозинофилы, , % | ж | 1,9 [1,1; 3] | 1,8 [1; 3] | 1,4 [0,4; 2,7] | 1 [0,2; 2,6] |
| | м | 2,15 [1,2; 3,3] | 2,2 [1,1; 3,8] | 1,9 [0,9; 3,3] | 1,3 [0,3; 2,8] |
| | ж-м | p = 0,06 $\Delta = -0,09$ | p < 0,01 $\Delta = -0,12$ | p < 0,01 $\Delta = -0,16$ | p = 0,05 $\Delta = -0,07$ |
| Базофилы, % | ж | 0,6 [0,4; 0,9] ^в | 0,5 [0,3; 0,8] | 0,4 [0,3; 0,7] | 0,4 [0,2; 0,7] |
| | м | 0,6 [0,3; 0,9] | 0,6 [0,4; 0,8] | 0,5 [0,3; 0,8] | 0,4 [0,2; 0,7] |
| | ж-м | p = 0,47 $\Delta = 0,04$ | p = 0,04 $\Delta = -0,07$ | p < 0,01 $\Delta = -0,12$ | p = 0,03 $\Delta = -0,07$ |
| Моноциты, % | ж | 8,1 [6,8; 9,7] | 7,7 [6,3; 9,3] | 8,1 [6,4; 9,8] | 7,4 [5,2; 9,4] |
| | м | 9,0 [7,9; 10,9] | 9,3 [7,6; 11,2] | 9,1 [7,3; 10,6] | 8,4 [6,5; 10,4] |
| | ж-м | p < 0,01 | p < 0,01 | p < 0,01 | p < 0,01 |

| | | $\Delta = -0,22$ | $\Delta = -0,32$ | $\Delta = -0,18$ | $\Delta = -0,19$ |
|-----------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Лимфоциты, % | ж | 31,9 [26; 37,8] ^B | 30,5 [23,2; 37,3] ^A | 27,1 [20,1; 34,6] | 22,1 [13,8; 29,5] |
| | м | 28,2 [23,3; 34,3] ^B | 27,4 [20,6; 34,4] | 25,3 [18,7; 31,9] | 21,5 [15,1; 28,4] |
| | ж-м | p < 0,01 $\Delta = 0,21$ | p < 0,01 $\Delta = 0,15$ | p = 0,01 $\Delta = 0,09$ | p = 0,84 $\Delta = -0,01$ |
| СОЭ, мм/час | ж | 13 [6; 24] ^{BB} | 15 [6; 30] ^A | 27 [13; 44] | 36 [19; 54] |
| | м | 14 [6,75; 24,25] ^B | 18 [9; 33] | 23 [9; 36] | 30 [14; 51] |
| | ж-м | p = 0,53 $\Delta = -0,03$ | p = 0 $\Delta = -0,1$ | p < 0,01 $\Delta = 0,13$ | p = 0 $\Delta = 0,11$ |

Примечание: А, Б, В, Г, Д, Е - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно, при $|\Delta| \geq 0,47$; а, б, в, г, д, е - то же при $|\Delta| \geq 0,33$; Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартиль, соответственно. ФС – ферритин сыворотки, СРБ – С-реактивный белок, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Демографические данные: возраст

У лиц женского пола возраст был статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIIa (на 25 лет, $\Delta = -0,645$) и IVa (на 28 лет, $\Delta = -0,74$); во IIa по сравнению с IIIa (на 22 года, $\Delta = -0,423$) и с IVa (на 25 лет, $\Delta = -0,516$) (Рисунок 24, Таблица 16).

У лиц мужского пола возраст был статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIIa (на 7 лет, $\Delta = -0,332$) и IVa (на 7 лет, $\Delta = -0,331$).

Возраст был статистически значимо ниже у лиц женского пола, по сравнению с лицами мужского пола, в Ia и IIa группах ($\Delta = -0,582$; $-0,484$). В остальных группах значимой разницы возраста не выявлено ($\Delta = -0,141$; $-0,032$ для IIIa и IVa групп пациентов, соответственно).

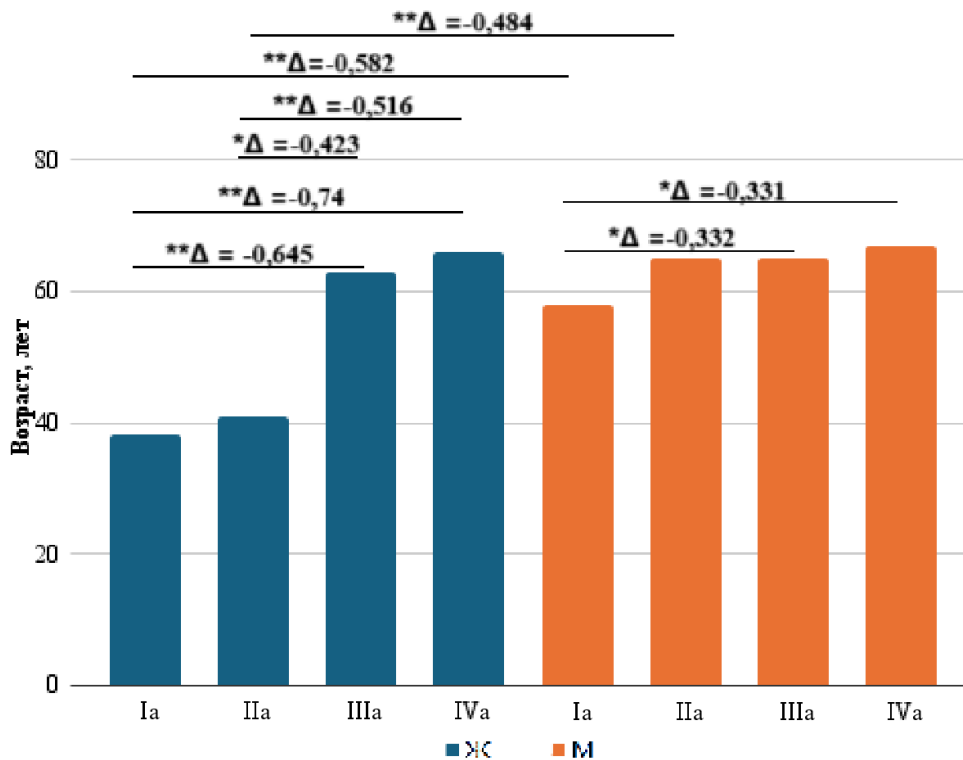


Рисунок 24 – Отличия возраста по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС повышается с возрастом, причем для пациенток женского пола избыточное накопление железа происходит позже.

Биохимический показатели: СРБ

У лиц женского пола концентрация СРБ была статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIIa (в 9,6 раза, $\Delta = -0,641$) и IVa (в 26,2 раза, $\Delta = -0,752$); во IIa по сравнению с IIIa (в 4,1 раз, $\Delta = -0,377$) и с IVa (в 11,1 раз, $\Delta = -0,553$) (Рисунок 25, Таблица 16).

У лиц мужского пола концентрация СРБ была статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIIa (в 3,2 раза, $\Delta = -0,398$) и IVa (в 16,2 раз, $\Delta = -0,668$); во IIa по сравнению с IVa (в 7,8 раз, $\Delta = -0,473$); в IIIa по сравнению с IVa группой пациентов (в 5,1 раз $\Delta = -0,359$).

Статистически значимой разницы концентрации СРБ не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,184; -0,114; 0,14; 0,013$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

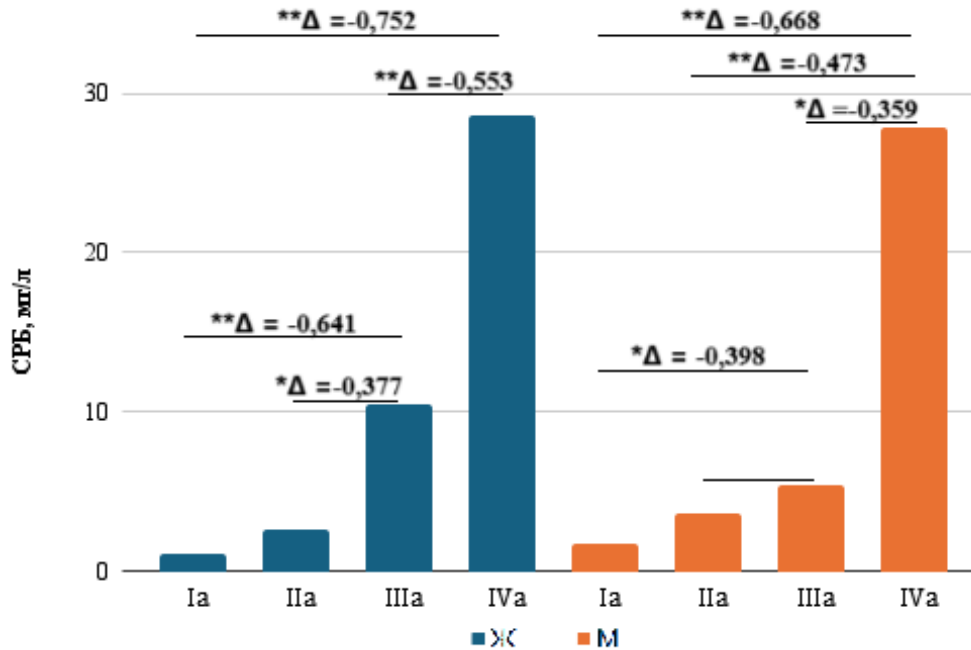


Рисунок 25 – Отличия уровня СРБ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что развитие АХБ и анемии без ДЖ патогенетически связано с воспалительным процессом, а уровень ФС повышается со степенью воспаления, что согласуется с данными литературы.

Показатели КАК

Количество лейкоцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,078; -0,132; -0,24; -0,055; -0,164; -0,108$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно) (Рисунок 26, Таблица 16).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0; -0,089; -0,216; -0,093; -0,214; -0,131$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно).

Статистически значимой разницы уровня лейкоцитов не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,162; -0,074; -0,097; -0,092$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

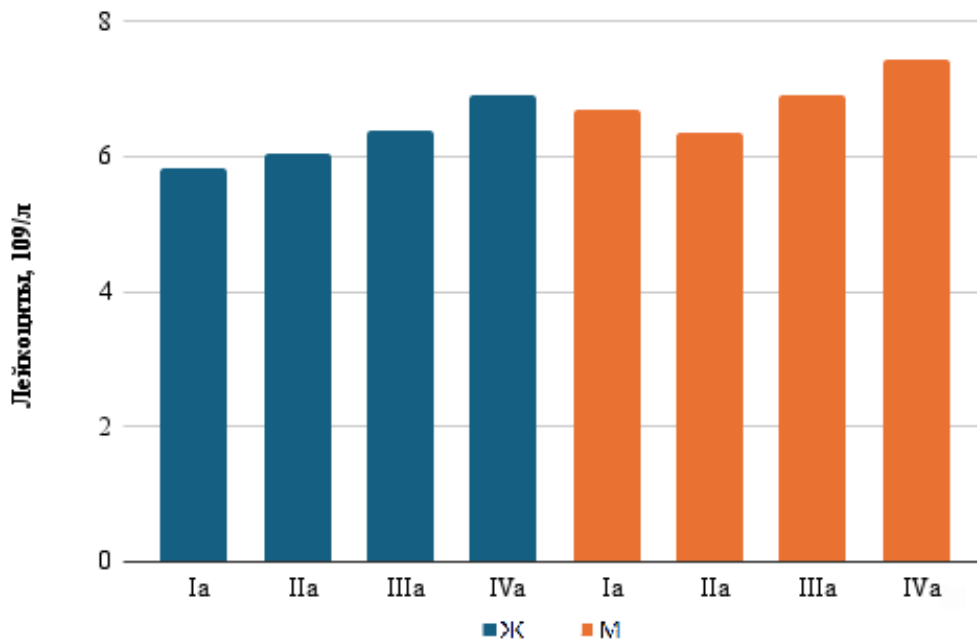


Рисунок 26 – Отличия уровня лейкоцитов по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от количества лейкоцитов, однако наблюдается тенденция положительной связи роста ФС и количества лейкоцитов, что может играть значимую роль в принятии решений о предполагаемом уровне ФС для алгоритма МО.

Количество эритроцитов

У лиц женского пола количество эритроцитов было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению со IIa (на $0,25 \times 10^{12}/л$, $\Delta = 0,343$), с IIIa (на $0,35$

$\times 10^{12}$, $\Delta = 0,484$) и с IVa (на $0,51 \times 10^{12}$, $\Delta = 0,644$); во IIa по сравнению с IVa (на $9,45 \times 10^{12}$, $\Delta = 0,414$) (Рисунок 27, Таблица 16).

У лиц мужского пола количество эритроцитов было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IIIa (на $0,42 \times 10^{12}$, $\Delta = 0,39$) и с IVa (на $0,56 \times 10^{12}$, $\Delta = 0,506$) у лиц мужского пола.

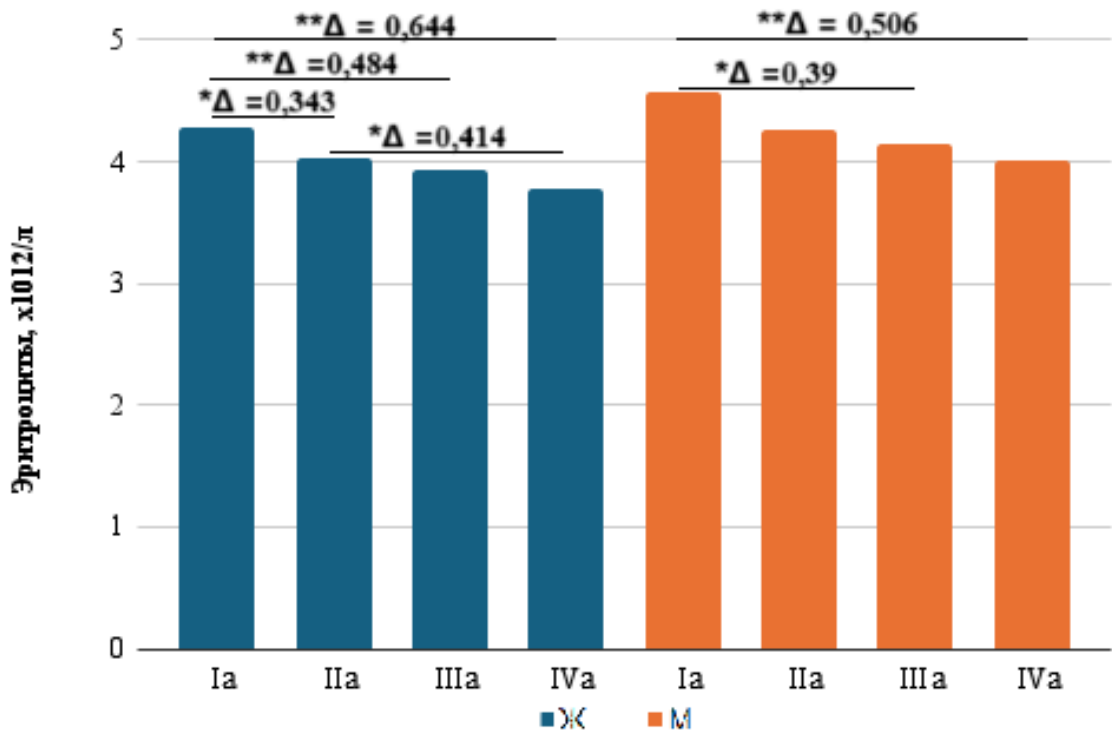


Рисунок 27 – Отличия количества эритроцитов по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС обратно пропорционален количеству эритроцитов, что согласуется с данными литературы и показывает, что развитие анемий, не связанных с абсолютным ДЖ, происходит за счет угнетения кроветворения и снижения количества эритроцитов в крови.

Концентрация HGB

У лиц женского пола концентрация HGB была статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 6 г/л, $\Delta = -0,36$) (Рисунок 28, Таблица 16).

У лиц мужского пола концентрация HGB была статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 12 г/л, $\Delta = -0,361$), IIIa (на 14 г/л, $\Delta = -0,482$).

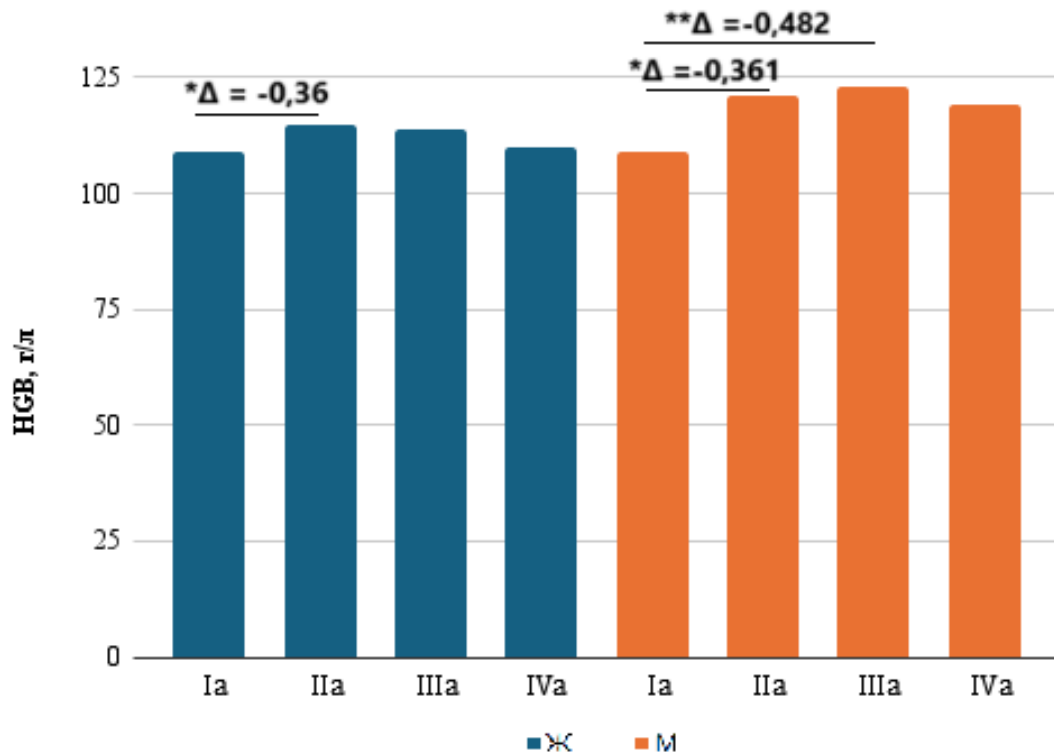


Рисунок 28 – Отличия HGB по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален концентрации HGB и свидетельствует о том, что ЖДА могут быть любой степени тяжести, а АХБ – чаще нетяжелые.

Гематокрит

У лиц женского пола статистически значимой разницы НСТ не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,151$; $-0,061$; $0,16$; $0,09$; $0,311$; $0,22$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно) (Рисунок 29, Таблица 16).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы НСТ не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,213; -0,241; -0,071; -0,026; 0,173; 0,209$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно).

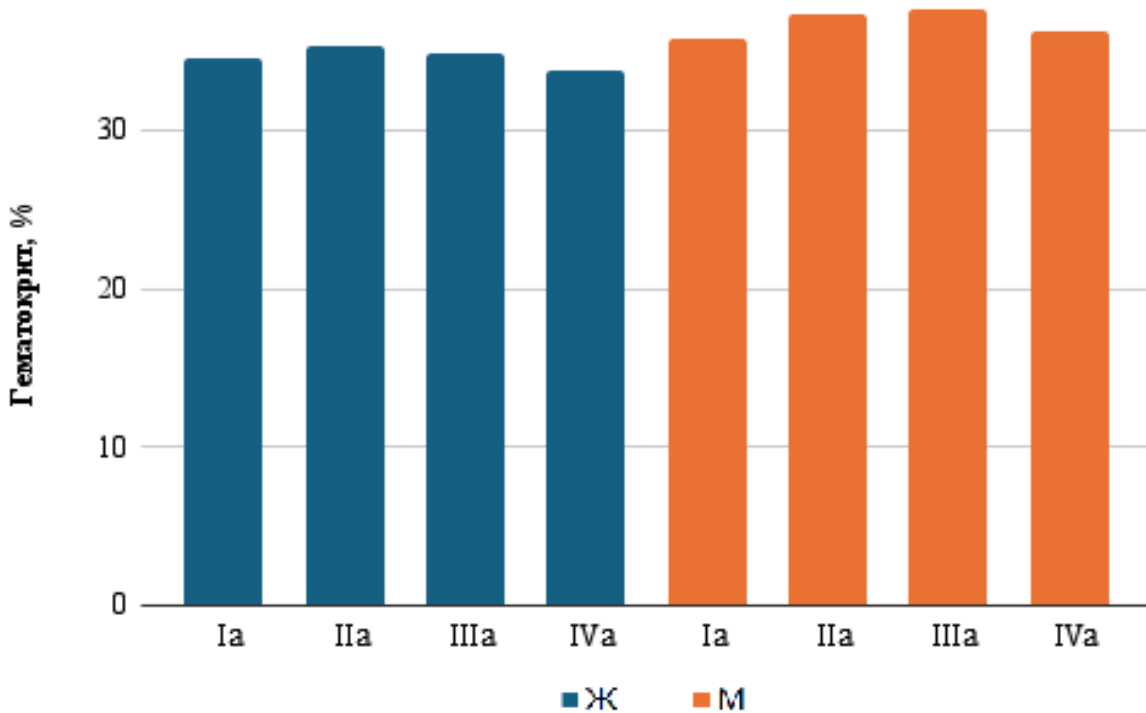


Рисунок 29 – Отличия НСТ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от уровня гематокрита.

MCV

У лиц женского пола значение MCV было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 7,1 фл, $\Delta = -0,508$), IIIa (на 8,2 фл, $\Delta = -0,606$) и IVa (на 9,3 фл, $\Delta = -0,691$) (Рисунок 30, Таблица 16).

У лиц мужского пола значение MCV было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 10,7 фл, $\Delta = -0,601$), IIIa (на 13,7 фл, $\Delta = -0,772$) и IVa (на 14,4 фл, $\Delta = -0,8$).

Статистически значимой разницы показателя MCV не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,287; 0,068; -0,083; -0,041$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

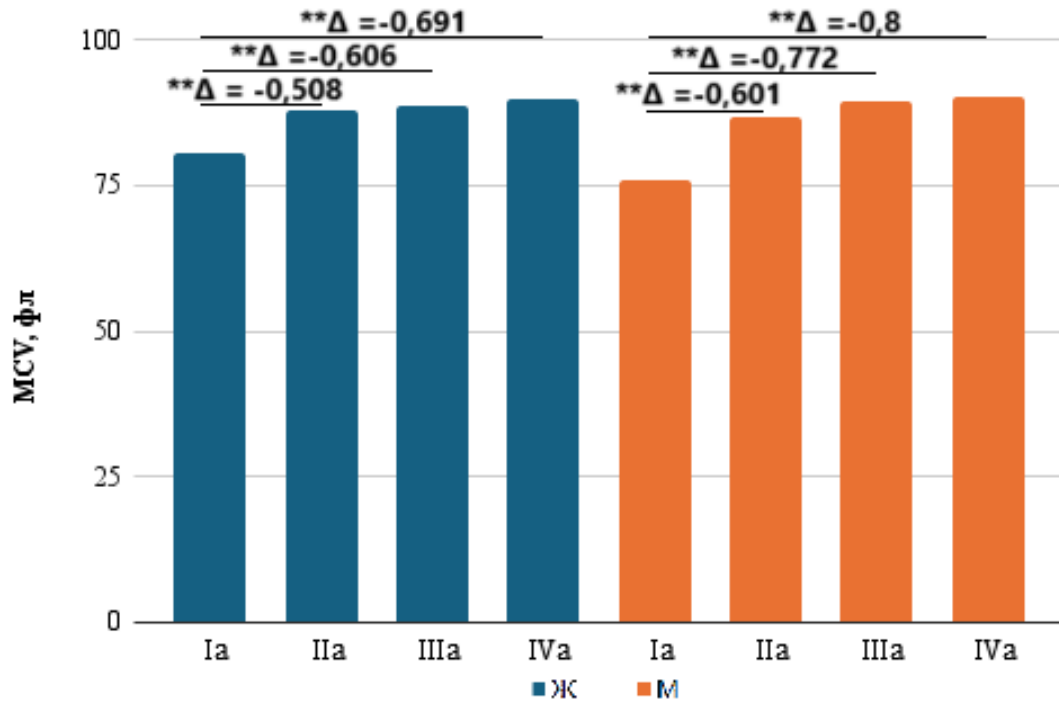


Рисунок 30 – Отличия MCV по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален значению MCV. Данная закономерность отражает патогенез ЖДА, как анемии, развивающейся по причине нарушения роста размеров эритроцитов, и наоборот, патогенез анемий, связанных с воспалением, когда работают два механизма: нарушение образования гемоглобина и снижение продукции эритроцитов.

MCH

У лиц женского пола значение MCH было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 3,3 пг, $\Delta = -0,531$), IIIa (на 3,5 пг, $\Delta = -0,613$) и IVa (на 3,9 пг, $\Delta = -0,689$) (Рисунок 31, Таблица 16).

У лиц мужского пола значение МСН было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 5 пг, $\Delta = -0,607$), IIIa (на 6,3 пг, $\Delta = -0,81$) и IVa (на 6,5 пг, $\Delta = -0,838$); во IIa по сравнению с IVa (на 0,9 пг, $\Delta = -0,339$).

Статистически значимой разницы уровня МСН не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,303$; $0,115$; $-0,14$; $-0,074$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

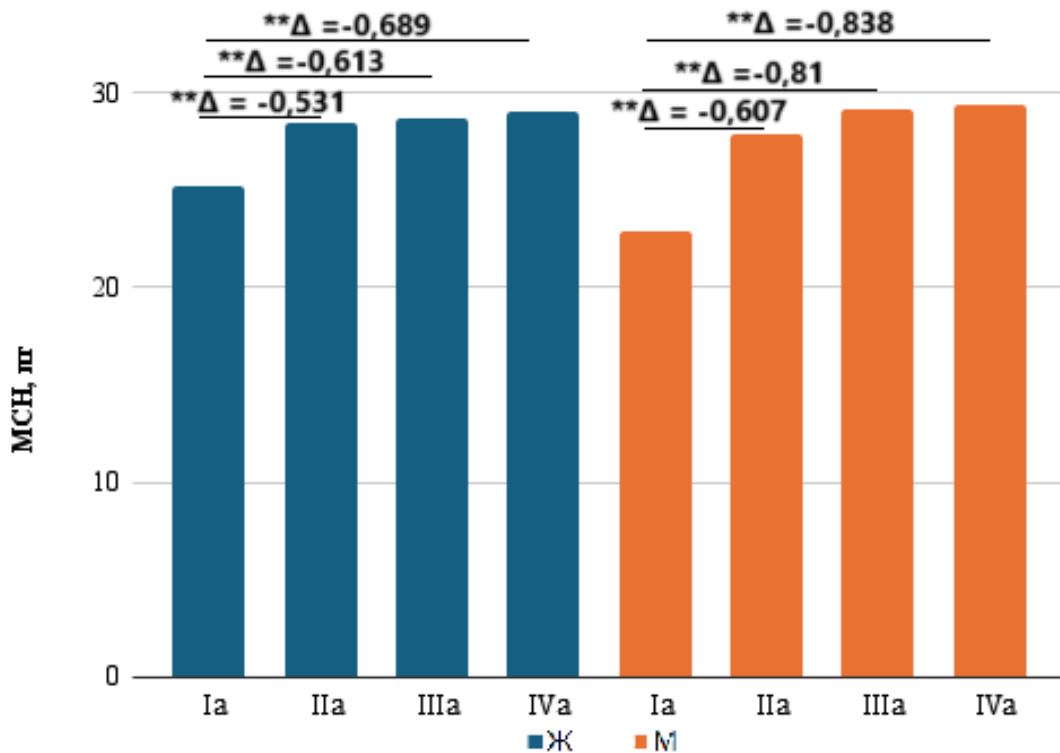


Рисунок 31 – Отличия МСН по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален значению МСН, что согласуется с патогенезом развития анемий, протекающих с ДЖ и без него. Установлено, что при ФС >100 мкг/л наблюдается нормохромия эритроцитов (медиана МСН >28 пг), что не характерно для ЖДА.

МСНС

У лиц женского пола показатель МСНС был статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 1,1 г/дл, $\Delta = -0,4$), IIIa (на 1 г/дл, $\Delta = -0,381$) и IVa (на 1 г/дл, $\Delta = -0,408$) (Рисунок 32, Таблица 16).

У лиц мужского пола показатель МСНС был статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIa (на 1,6 г/дл, $\Delta = -0,461$), IIIa (на 2,2 г/дл, $\Delta = -0,673$) и IVa (на 2,2 г/дл, $\Delta = -0,663$).

Статистически значимой разницы МСНС не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,265$; $0,176$; $-0,123$; $-0,096$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

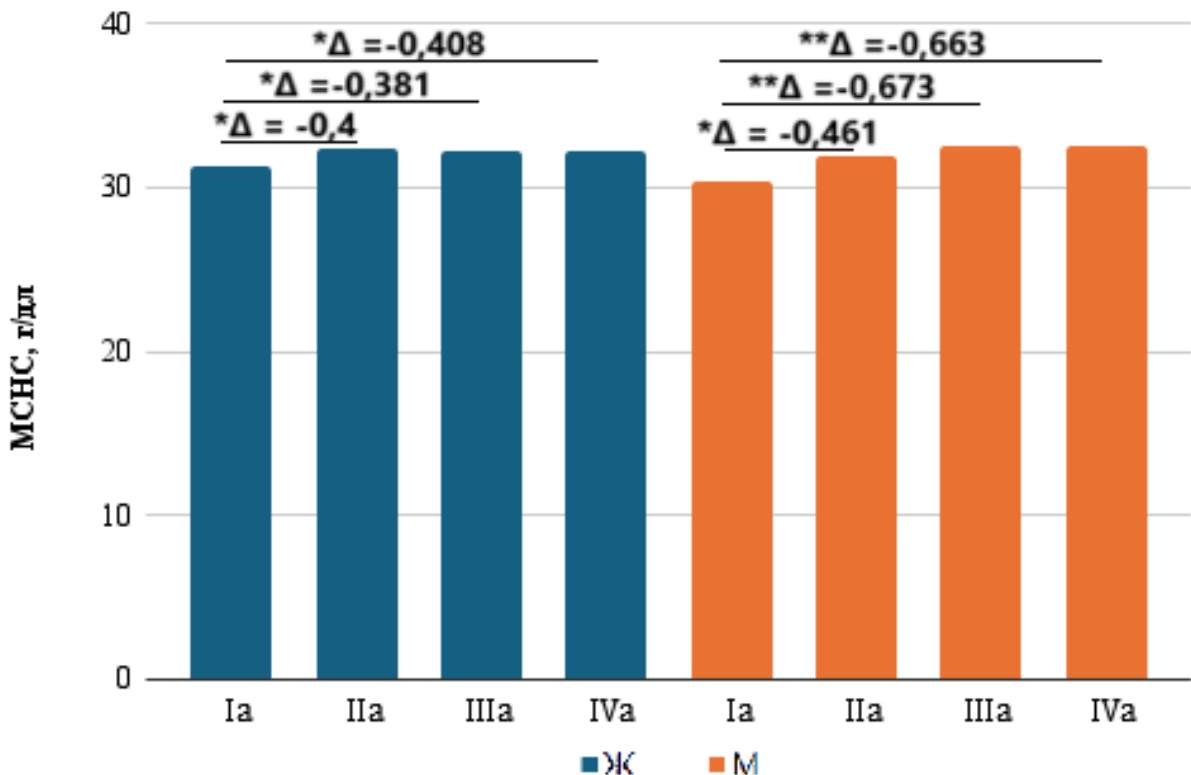


Рисунок 32 – Отличия МСНС по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС прямо пропорционален показателю МСНС.

RDW-CV

У лиц женского пола показатель RDW-CV был статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IIa (на 1,8%, $\Delta = 0,392$) и IIIa (на 1,7%, $\Delta = 0,387$) (Рисунок 33, Таблица 16).

У лиц мужского пола показатель RDW-CV был статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IIa (на 2,75%, $\Delta = 0,339$), IIIa (на 3,7%, $\Delta = 0,594$) и IVa (на 3,7%, $\Delta = 0,536$).

Статистически значимой разницы RDW-CV не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,314$; $-0,294$; $-0,038$; $0,045$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

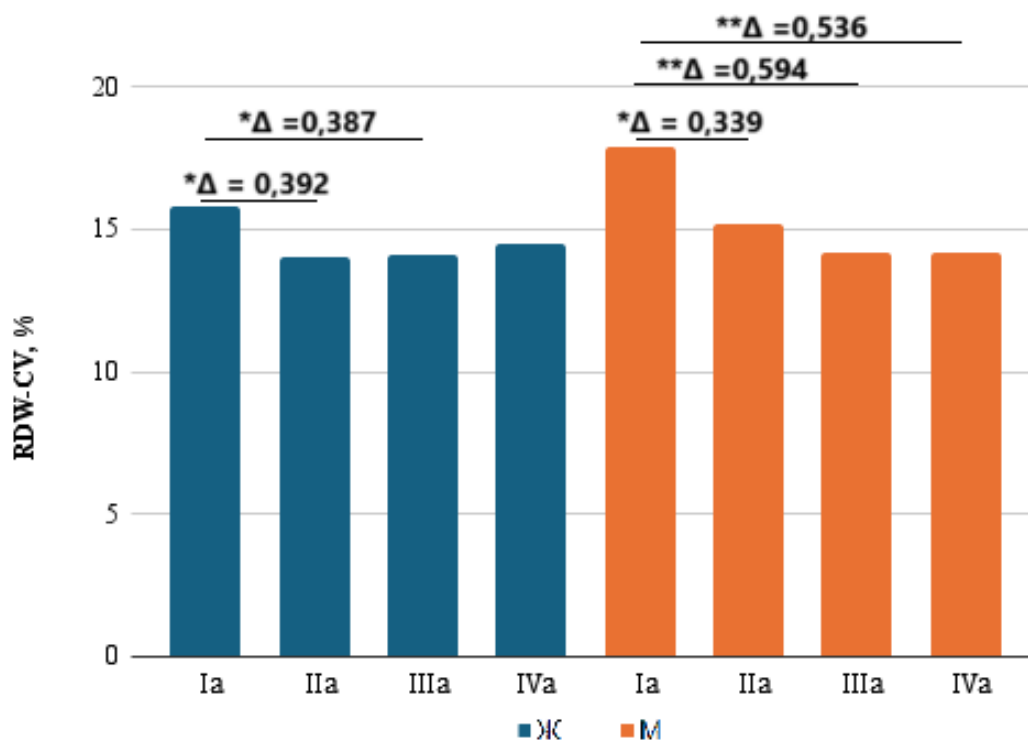


Рисунок 33 – Отличия RDW-CV по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что при ЖДА показатель анизоцитоза наиболее повышен по сравнению с другими анемиями, что свидетельствует о циркуляции в крови как старых, относительно нормальных эритроцитов, так и появлении молодых форм с выраженным микроцитозом.

Количество тромбоцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы количества PLT не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,23; 0,22; 0,153; 0,021; -0,025; -0,039$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно) (Рисунок 34, Таблица 16).

У лиц мужского пола количество PLT было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IIa (в 1,2 раза, $\Delta = 0,331$) и IIIa (в 1,2 раза, $\Delta = 0,331$).

Статистически значимой разницы количества PLT не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,019; 0,128; 0,125; 0,056$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

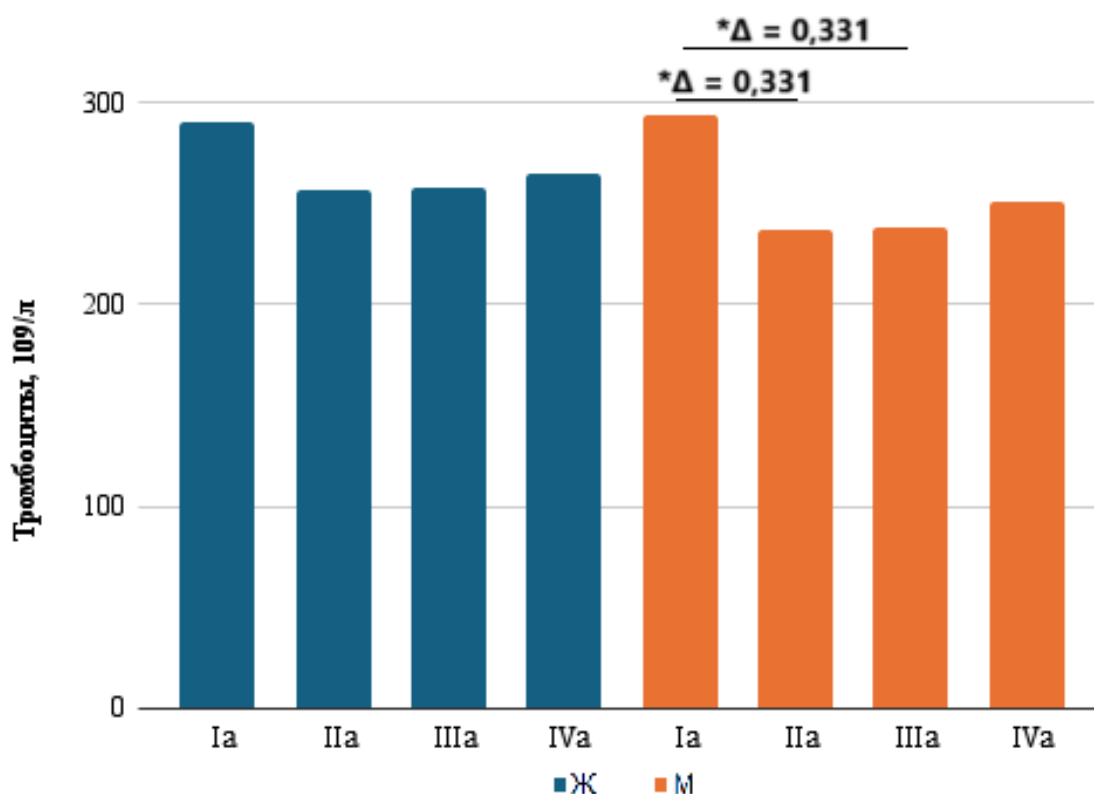


Рисунок 34 – Отличия PLT по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что тромбоциты являются надежным критерием абсолютного ДЖ, как и на общей выборке исследованных показателей.

Относительное содержание нейтрофилов

У лиц женского пола NEU% было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IVa (на 11,35%, $\Delta = -0,472$); и во IIa по сравнению с IVa (на 9,45%, $\Delta = -0,38$) (Рисунок 35, Таблица 16).

У лиц мужского пола NEU% было статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IVa (на 7,6%, $\Delta = -0,37$).

Статистически значимой разницы NEU% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,126$; $-0,032$; $-0,008$; $0,052$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

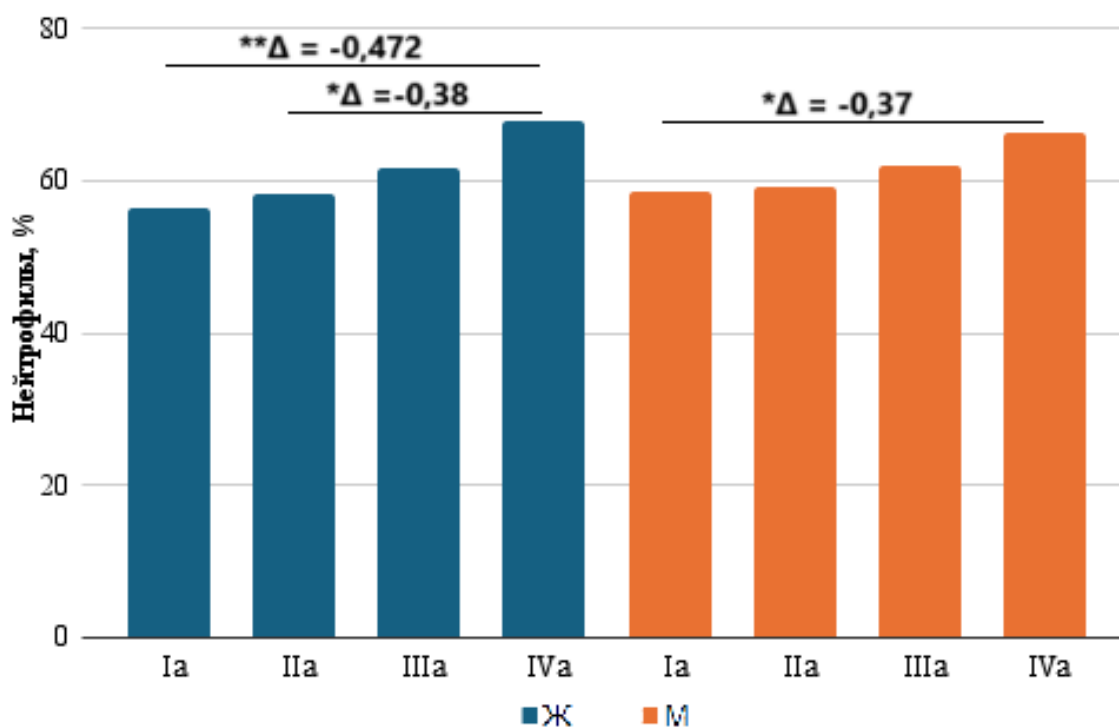


Рисунок 35 – Отличия NEU% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что высокий уровень ФС может сопровождаться увеличением NEU% при воспалении.

Относительное содержание эозинофилов

У лиц женского пола статистически значимой разницы EOS% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,053$; $0,204$; $0,295$; $0,151$; $0,243$; $0,095$ между

парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно) (Рисунок 36, Таблица 16).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы EOS% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,009; 0,109; 0,283; 0,094; 0,255; 0,175$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно).

Статистически значимой разницы EOS% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,09; -0,115; -0,157; -0,067$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

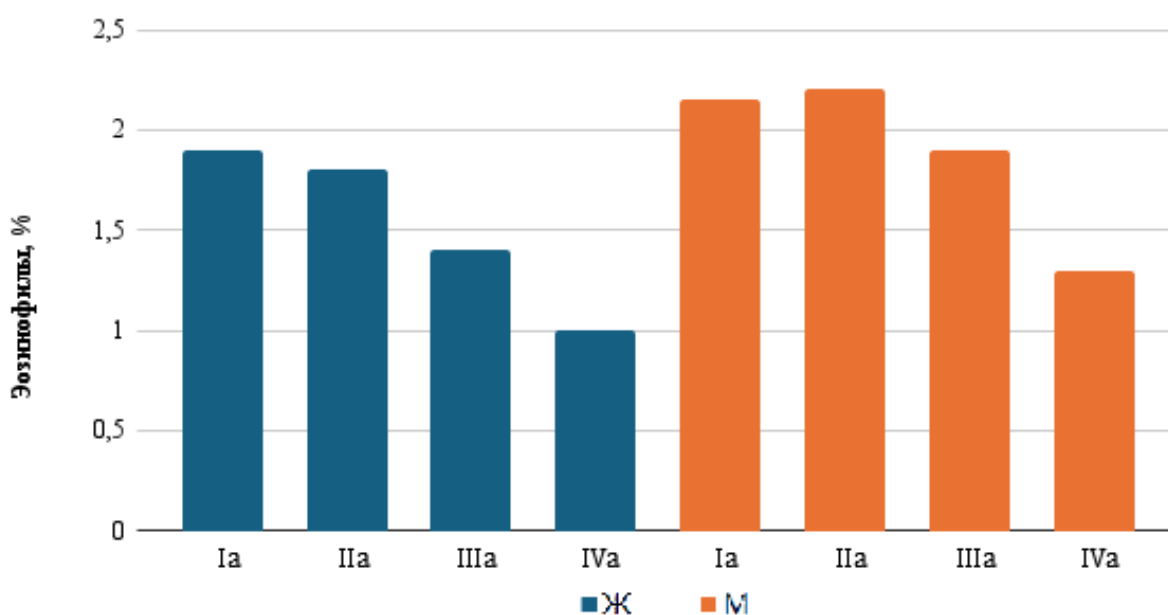


Рисунок 36 – Отличия EOS% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от относительного содержания эозинофилов, однако наблюдаются некоторые закономерности, которые могут в конечном счете повлиять на решение алгоритмов МО при предсказании содержания ФС.

Относительное содержание базофилов

У лиц женского пола BAS% было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IVa (на 0,2%, $\Delta = 0,341$) (Рисунок 37, Таблица 16).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы BAS% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,032; 0,105; 0,215; 0,095; 0,211; 0,127$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно).

Статистически значимой разницы BAS% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,036; -0,063; -0,118; -0,072$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

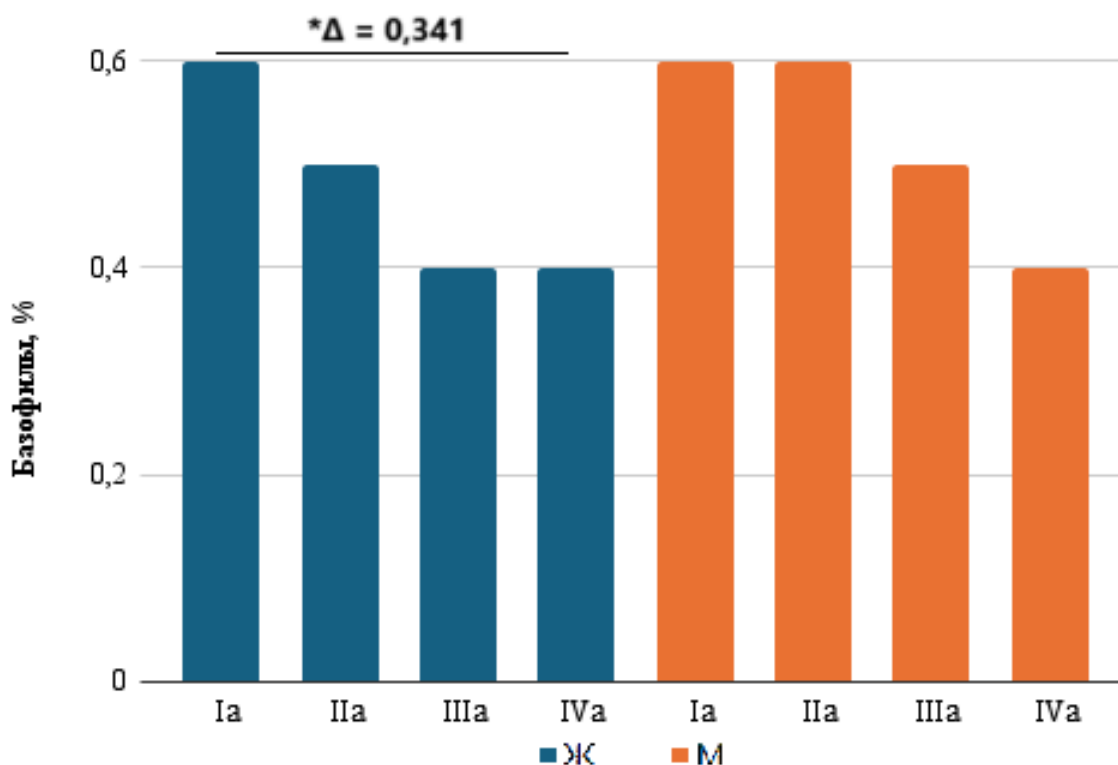


Рисунок 37 – Отличия BAS% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС, в целом, не зависит от BAS%, хотя есть тенденции, которые также могут использовать алгоритмы МО при анализе большого количества данных.

Относительное содержание лимфоцитов

У лиц женского пола LYM% было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IVa (на 9,8%, $\Delta = 0,502$); во IIa по сравнению с IVa (на 8,45%, $\Delta = 0,416$) (Рисунок 38, Таблица 16).

У лиц мужского пола LYM% было статистически значимо выше в Ia группе по сравнению с IVa (на 6,7%, $\Delta = 0,386$).

Статистически значимой разницы LYM% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,213$; 0,151; 0,089; -0,007 для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

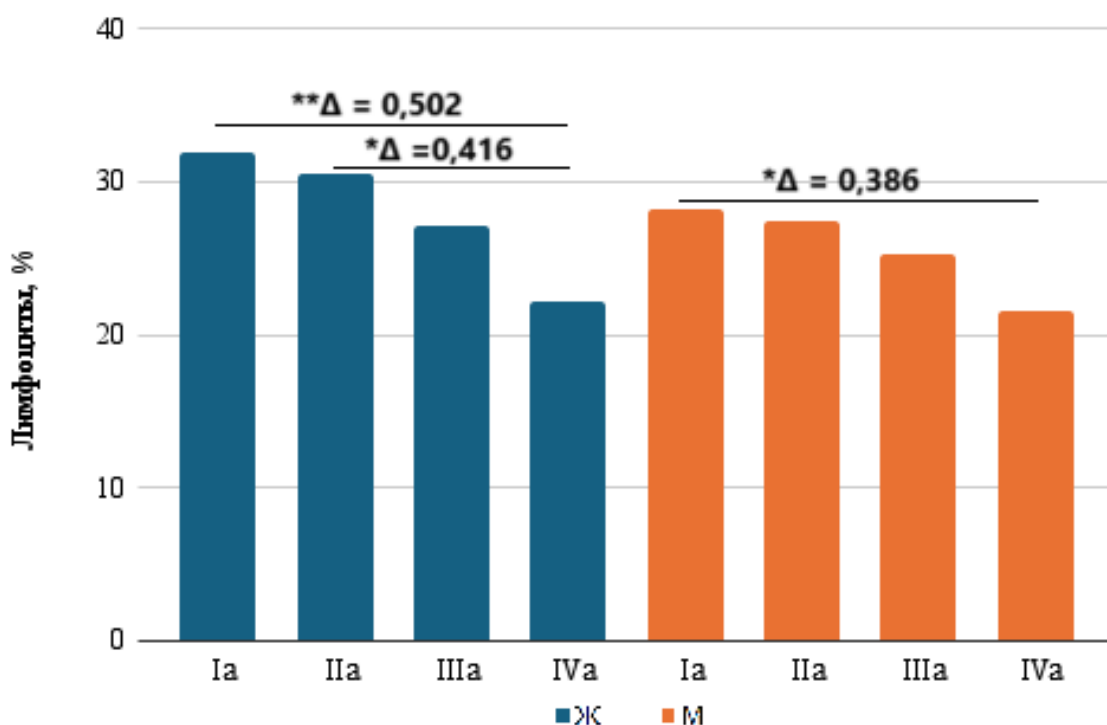


Рисунок 38 – Отличия LYM% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС обратно пропорционален LYM% при воспалении.

Относительное содержание моноцитов

У лиц женского пола статистически значимой разницы MON% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = 0,099$; 0,026; 0,186; -0,062; 0,109; 0,152 между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно) (Рисунок 39, Таблица 16).

У лиц мужского пола статистически значимой разницы MON% не выявлено между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,054; 0,017; 0,145; 0,071; 0,183; 0,116$ между парами групп Ia-IIa, Ia-IIIa, Ia-IVa, IIa-IIIa, IIa-IVa, IIIa-IVa, соответственно).

Статистически значимой разницы MON% не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,218; -0,321; -0,181; -0,187$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

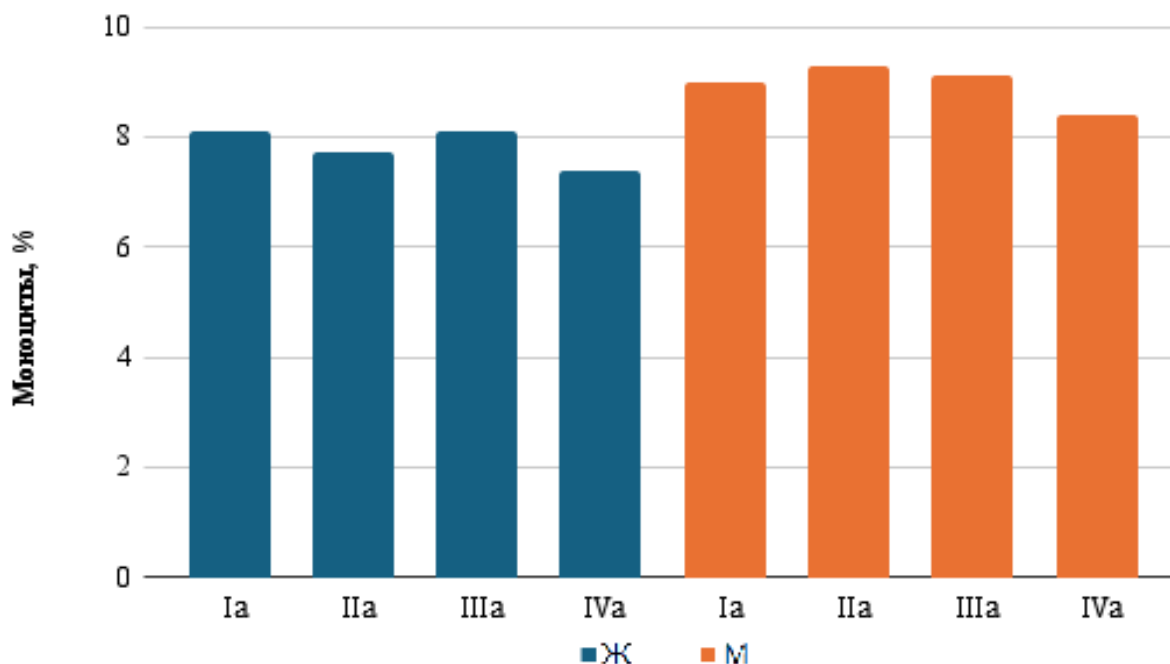


Рисунок 39 – Отличия MON% по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что уровень ФС не зависит от MON%.

СОЭ

У лиц женского пола показатель СОЭ был статистически значимо ниже в Ia группе по сравнению с IIIa (в 2 раза, $\Delta = -0,394$) и с IVa (в 2,8 раз, $\Delta = -0,54$); во IIa по сравнению с IVa (в 2,1 раз, $\Delta = -0,45$) (Рисунок 40, Таблица 16).

У лиц мужского пола показатель СОЭ был статистически значимо ниже в Ia по сравнению с IVa (в 0,4 раз, $\Delta = -0,41$) у лиц мужского пола.

Статистически значимой разницы показателя СОЭ не выявлено по полу между группами по уровню ФС ($\Delta = -0,031; -0,104; 0,133; 0,11$ для Ia, IIa, IIIa, IVa групп пациентов, соответственно).

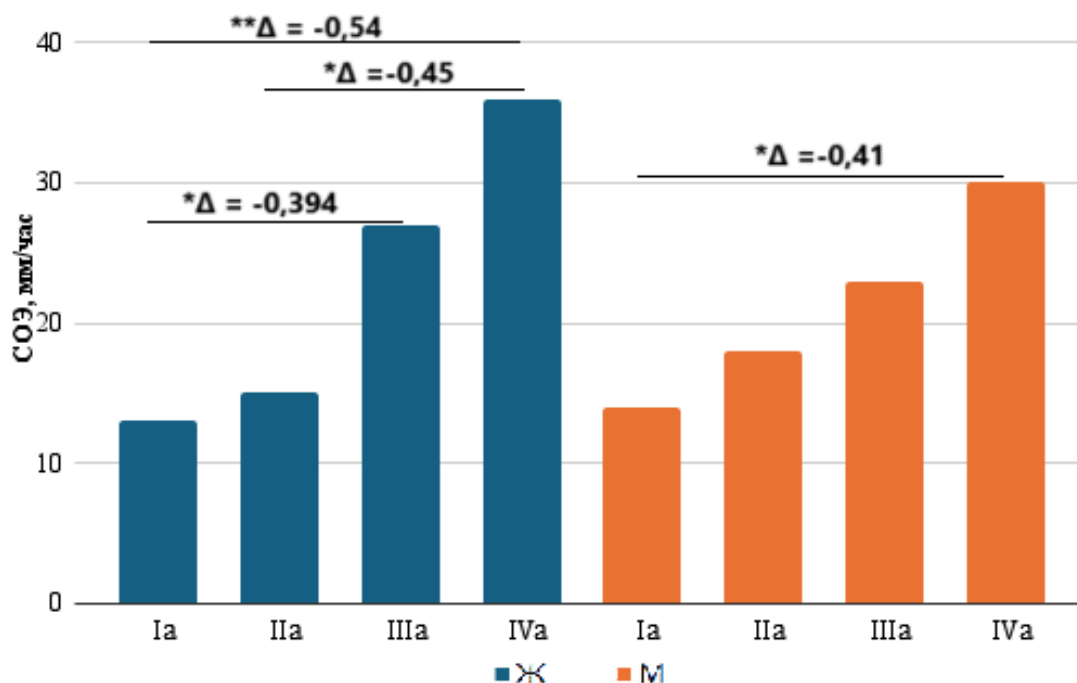


Рисунок 40 – Отличия СОЭ по полу и между группами ФС, где ** – $|\Delta| \geq 0,47$; * – $|\Delta| \geq 0,33$, Ж – лица женского, М – лица мужского пола

По полученным данным следует, что развитие АХБ и анемии без ДЖ патогенетически связано с воспалительным процессом, а уровень СОЭ повышается со степенью воспаления, что согласуется с данными литературы.

3.3. Разработка и оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения, обученных и протестированных на общей выборке пациентов

На основе полученных данных разработан алгоритм регрессии, предназначенный для количественного определения ФС на основе описанных выше демографических и лабораторных показателей, известного уровня ФС у конкретного пациента (Таблица 17). Выявлена сильная корреляция между известным и прогнозируемым уровнем ФС ($r = 0,86, p < 0,05$).

Таблица 17 – Характеристики алгоритма регрессии в общей выборке пациентов

| R^2 | MedAE, мкг/л | MAPE, % | RMSE, мкг/л |
|-------|--------------|---------|-------------|
| 0,71 | 28,6 | 0,72 | 171,1 |

Примечание: R^2 – коэффициент детерминации; MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

Коэффициент детерминации R^2 достиг 0,71 (71% вариации уровня ФС успешно объясняется выбранными предикторами). MedAE, как медиана абсолютных разностей между предсказанными и фактическими значениями, составила 28,6 мкг/л на всём диапазоне определения ФС, в том числе при значительно высоких значениях ФС. Высокий показатель MAPE = 0,72 (в среднем предсказания отклоняются от реальных значений на 72% от их величины) указывает на значительные относительные ошибки. RMSE = 171,1 мкг/л (корень из среднеквадратичной ошибки предсказания отличается от фактического на 171,1 мкг/л с учетом поправок при значительных отклонениях) подтверждает значительные абсолютные ошибки, которые, вероятно, связаны с выбросами или неоднородностью набора данных. Однако, полученные результаты демонстрируют умеренную точность разработанной модели регрессии.

Алгоритм классификации, разрабатываемый для наглядной оценки MedAE расчетного уровня ФС в различных вариантах ДЖ по уровню ФС, показал следующие характеристики (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристики алгоритма классификации в разрезе диапазонов уровней ФС на общей выборке пациентов

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | MedAE, мкг/л | MAPE, % | RMSE, мкг/л |
|---------------------------------|--------------|---------|-------------|
| I (ФС <15) | 6,6 | 1,36 | 19,9 |

| | | | |
|---------------------------------|-------|------|-------|
| II ($15 \leq \Phi C < 100$) | 16,4 | 0,59 | 33,4 |
| III ($100 \leq \Phi C < 300$) | 67,7 | 0,46 | 93,8 |
| IV ($\Phi C \geq 300$) | 290,2 | 0,64 | 539,6 |

Примечание: MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

После разбиения данных по целевым диапазонам ΦC полученные метрики точности обладают лучшими характеристиками по сравнению с метриками на всём целевом диапазоне измерения ΦC в связи с тем, что на последнем встречаются значительно более высокие уровни ΦC , которые вносят вклад в относительные и абсолютные погрешности. Таким образом, наиболее достоверное и точное определение ΦC с минимальной ошибкой получено в I, II и III группах пациентов, что делает их наиболее приемлемыми для использования полученного алгоритма в клинической практике.

В качестве основной метрики алгоритма классификации использовали AUC ROC, Рисунки 41,42 для лиц женского и мужского пола, соответственно.

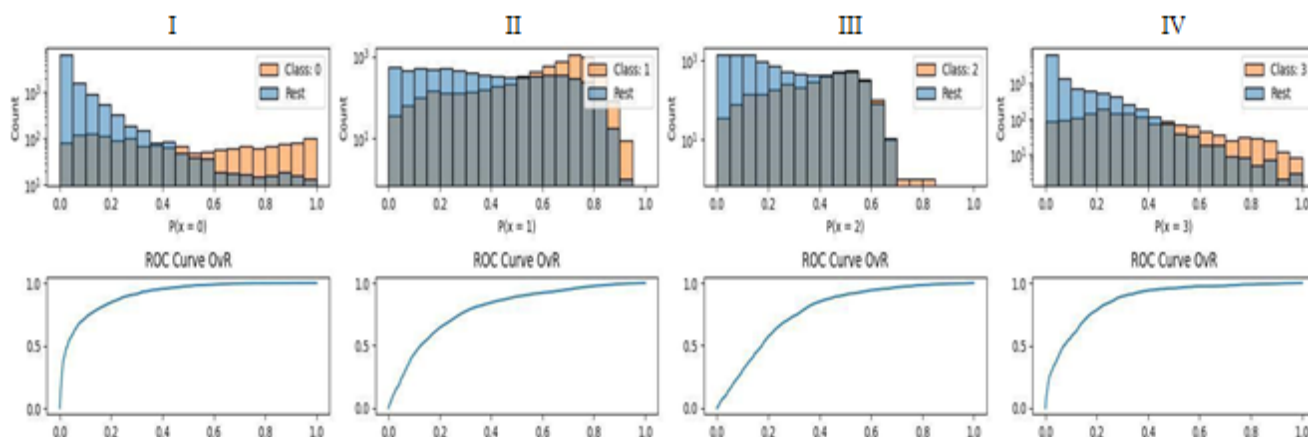


Рисунок 41 – ROC-кривые для 4 классов алгоритма, рассчитанные по методу One-vs-Rest (OvR) на общей выборке пациентов для лиц женского пола

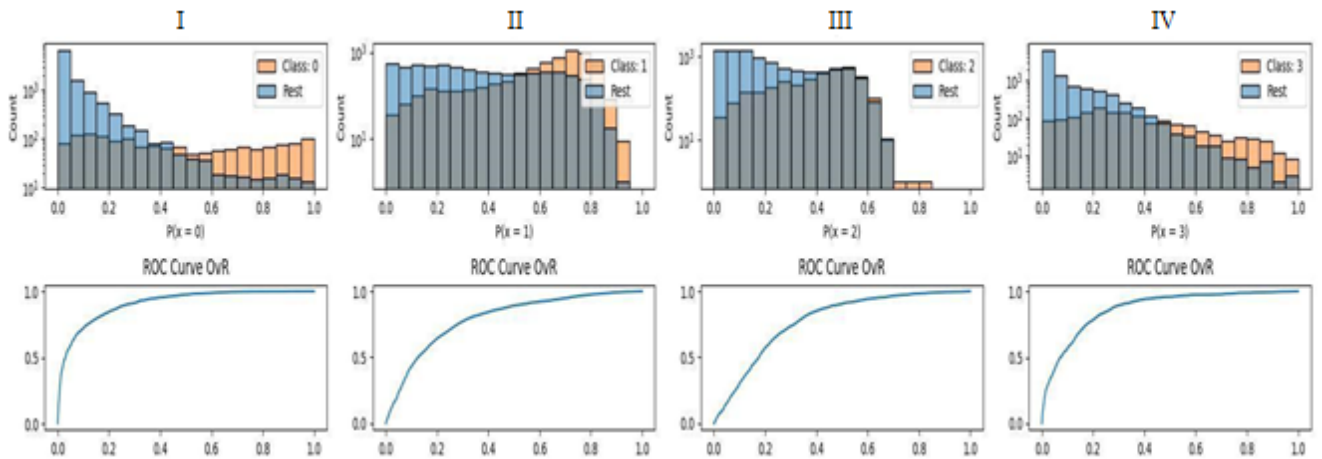


Рисунок 42 – ROC-кривые для 4 классов алгоритма, рассчитанные по методу One-vs-Rest (OvR) на общей выборке пациентов для лиц мужского пола

Таким образом, графики ROC-кривой One-vs-Rest (OvR) описывают высокую точность прогноза вариантов ДЖ (классов) по уровню ФС у лиц женского и мужского пола: probability (P) – вероятность, с которой модель относит пациента к данному классу, count – число пациентов, предсказанных как данный класс при заданном пороге вероятности, rest – пациенты, отнесённые к "остальным" классам. Высокая прогностическая способность разработанного алгоритма, подтвержденная ROC-анализом с использованием метода One-vs-Rest ($AUC > 0,70$), делает его клинически применимым инструментом для достоверной классификации вариантов ДЖ по уровню ФС как у женщин, так и у мужчин.

В Таблице 19 представлена диагностическая точность алгоритма классификации в зависимости от пола пациентов на общей выборке пациентов и при различных вариантах ДЖ по уровню ФС на тестовой выборке. В Таблице 20 указан фактор возраста до и после 45 лет включительно, Рисунки 43, 44, 45, 46 – показатели точности в графическом виде, соответственно.

Таблица 19 – Характеристики алгоритма классификации с учетом пола пациентов на общей выборке пациентов

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | I (ФС <15) | | II (15 ≤ ФС <100) | | III (100 ≤ ФС <300) | | IV (ФС ≥300) | |
|---------------------------------|---------------|------|----------------------|------|------------------------|------|-----------------|------|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| ROC AUC (OvR)* | 0,88 | 0,94 | 0,75 | 0,74 | 0,78 | 0,65 | 0,85 | 0,76 |
| Чувствительность | 46,7 | 26,7 | 92,0 | 44,8 | 20,3 | 81,1 | 16,5 | 30,5 |
| Специфичность | 96,8 | 99,5 | 37,5 | 89,7 | 95,1 | 44,0 | 99,3 | 94,6 |

Примечание: AUC ROC – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest (OvR); *p <0,001.

Таким образом, прогностическая точность алгоритма классификации вариантов ДЖ по уровню ФС у лиц мужского и женского пола составила от умеренной (AUC ROC 0,65) до высокой (0,94). Наиболее приемлемо использование данного алгоритма у лиц женского пола при значениях ФС <15 и ≥300 мкг/л и у лиц мужского пола при ФС <15 мкг/л (AUC ROC >0,80).

Таблица 20 – Параметры качества алгоритма классификации в различном возрастном диапазоне на общей выборке пациентов (до и после 45 лет включительно)

| Пациенты в разных группах ДЖ | I (ФС <15) | | II (15 ≤ ФС <100) | | III (100 ≤ ФС <300) | | IV (ФС ≥300) | |
|------------------------------|---------------|------|----------------------|------|------------------------|------|-----------------|------|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| ROC AUC (OvR)* <45 лет | 0,85 | 0,93 | 0,74 | 0,82 | 0,74 | 0,70 | 0,67 | 0,79 |
| ROC AUC (OvR)* | 0,91 | 0,94 | 0,70 | 0,68 | 0,68 | 0,61 | 0,82 | 0,72 |

| | | | | | | | | |
|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| ≥ 45 лет | | | | | | | | |
|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|

Примечание: AUC ROC – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest (OvR); * $p < 0,001$.

Таким образом, прогностическая точность алгоритма классификации ДЖ по уровню ФС у лиц мужского и женского пола в двух возрастных диапазонах составила от умеренной (AUC ROC 0,61) до высокой (0,94). Наиболее точное прогнозирование вариантов ДЖ с помощью алгоритма наблюдается в группе всех пациентов с АДЖ (ФС <15 мкг/л), где значения AUC ROC достигают 0,85 – 0,94, особенно у лиц мужского пола ≥ 45 и <45 лет.

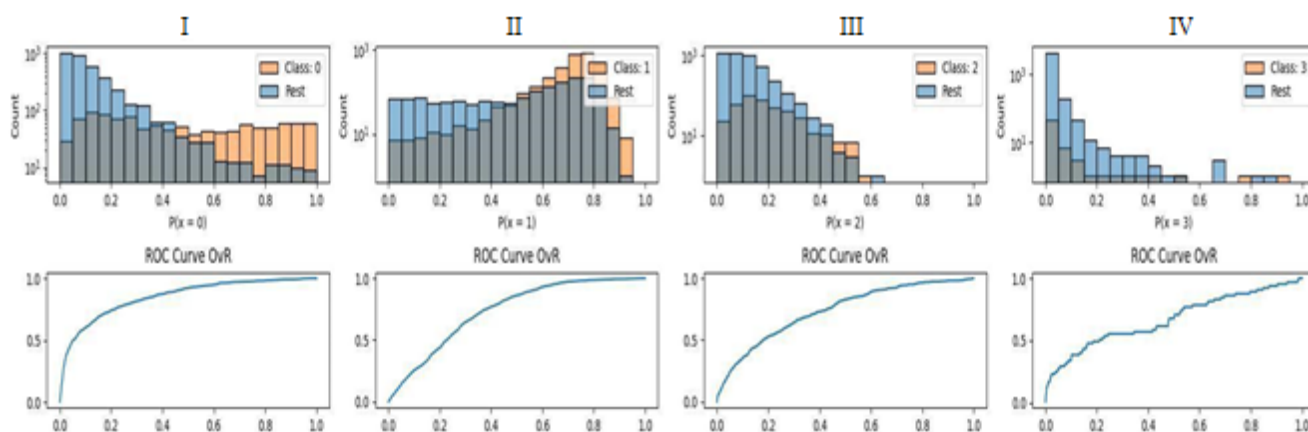


Рисунок 43 – Параметры качества алгоритма классификации в общей выборке пациентов у лиц женского пола меньше 45 лет

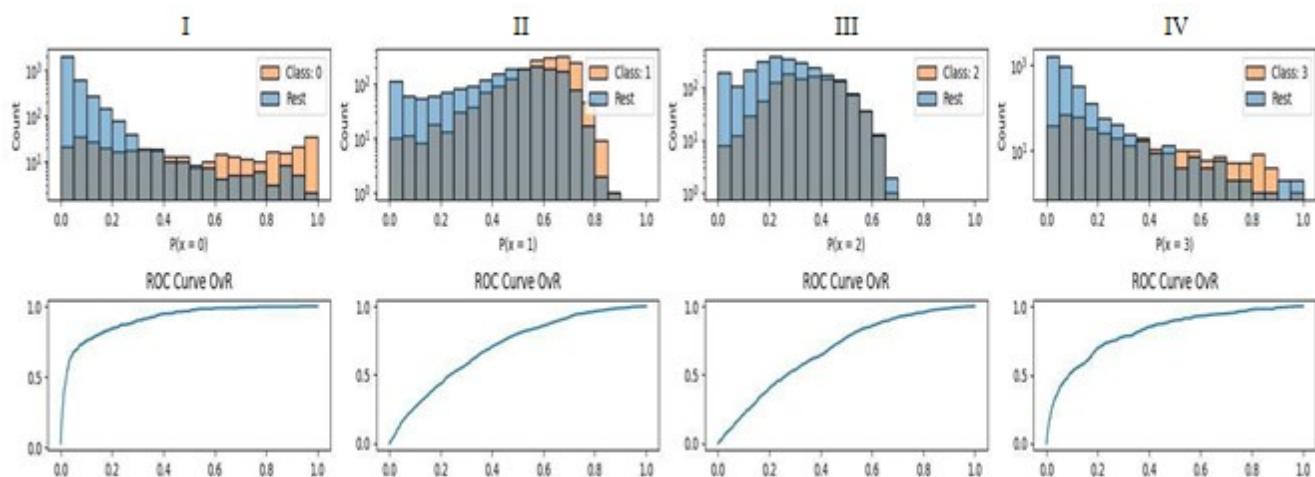


Рисунок 44 – Параметры качества алгоритма классификации в общей выборке пациентов у лиц женского пола 45 лет и старше

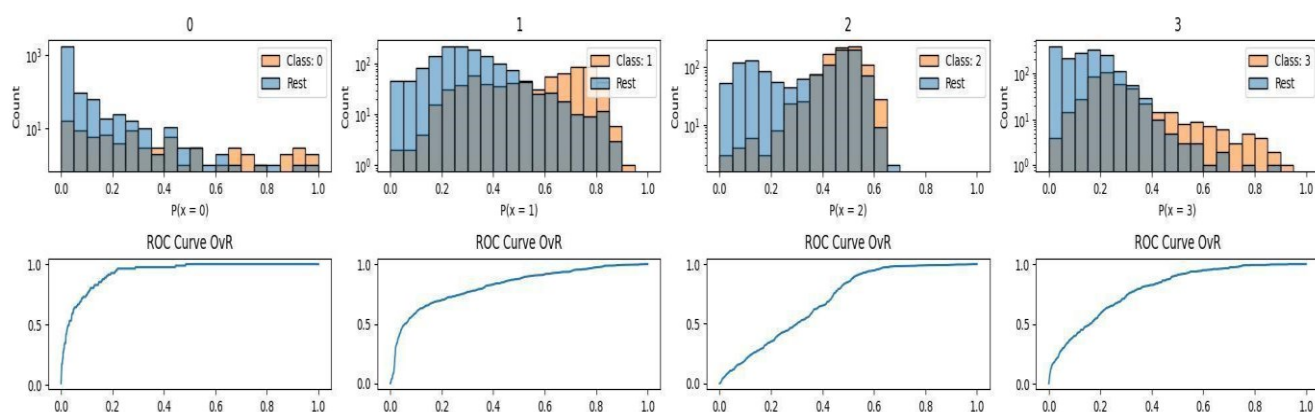


Рисунок 45 – Параметры качества алгоритма классификации в общей выборке пациентов у лиц мужского пола меньше 45 лет

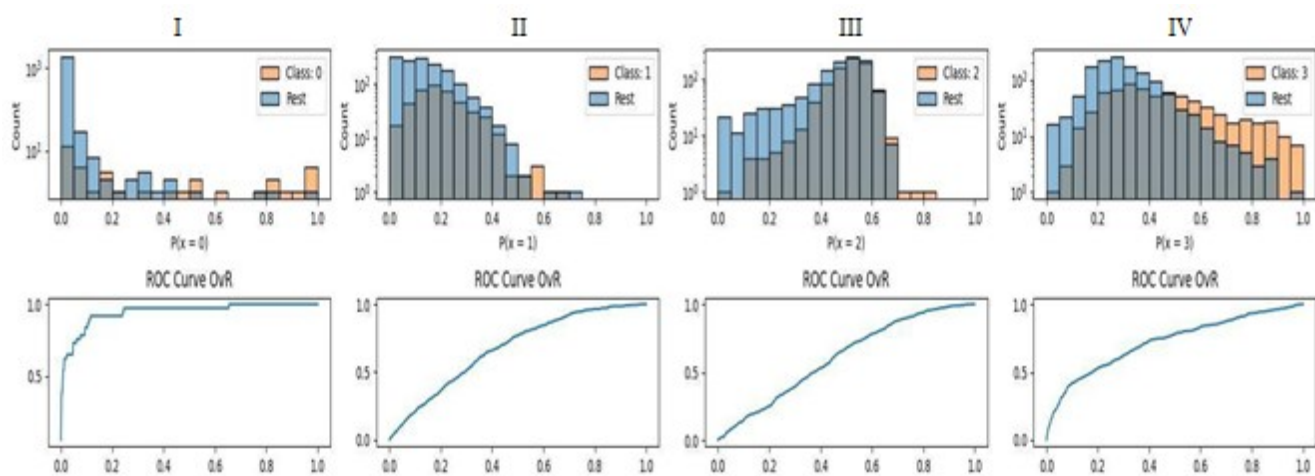


Рисунок 46 – Параметры качества алгоритма классификации в общей выборке пациентов у лиц мужского пола 45 лет и старше.

Таким образом, графики ROC-кривой One-vs-Rest (OvR) описывают высокую точность прогноза вариантов ДЖ (классов) по уровню ФС у лиц женского и мужского пола: probability (P) – вероятность, с которой модель относит пациента к данному классу, count – число пациентов, предсказанных как данный класс при заданном пороге вероятности, rest – пациенты, отнесённые к "остальным" классам. Алгоритм классификации демонстрирует наибольшую клиническую применимость для диагностики АДЖ (ФС <15 мкг/л) у пациентов обоего пола, особенно у мужчин (AUC ROC 0,93 – 0,94), а также для выявления состояний, связанных с высоким ФС (≥ 300 мкг/л), у женщин старше 45 лет (AUC ROC 0,82). В остальных случаях, особенно при дифференциации пограничных состояний (ФС 15 – 300 мкг/л), использование алгоритма требует дополнительной клинической верификации в связи с умеренной прогностической точностью.

3.4. Разработка и оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения, обученных и протестированных на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями

На основе полученных данных разработан алгоритм регрессии, предназначенный для количественного определения ФС на основе описанных выше демографических и лабораторных показателей, известного уровня ФС у конкретного пациента (Таблица 21). Выявлена сильная корреляция между известным и прогнозируемым уровнем ФС ($r = 0,85$, $p < 0,05$).

Таблица 21 – Характеристики алгоритма регрессии в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями

| R ² | MedAE, мкг/л | MAPE, % | RMSE, мкг/л |
|----------------|--------------|---------|-------------|
| 0,70 | 10,7 | 0,69 | 171,9 |

Примечание: R^2 – коэффициент детерминации; MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

Коэффициент детерминации R^2 достиг 0,70 (70% вариации уровня ФС успешно объясняется выбранными предикторами). MedAE, как медиана абсолютных разностей между предсказанными и фактическими значениями, составила 10,7 мкг/л на всём диапазоне определения ФС, в том числе при значительно повышенных значениях ФС. Высокий показатель MAPE = 0,69 (в среднем предсказания отклоняются от реальных значений на 69% от их величины) указывает на значительные относительные ошибки, RMSE = 171,9 мкг/л (корень из среднеквадратичной ошибки предсказания отличается от фактического на 171,9 мкг/л с учетом поправок при значительных отклонениях) подтверждает значительные абсолютные ошибки, которые, вероятно, связаны с выбросами или неоднородностью набора данных. Однако, полученные результаты демонстрируют умеренную точность разработанной модели регрессии.

Алгоритм классификации, разрабатываемый для наглядной оценки MedAE расчетного уровня ФС в разных группах ЖДС по уровню ФС, показала следующие характеристики (Таблица 22).

Таблица 22 – Характеристики алгоритма в разрезе диапазонов уровней ФС на выборке пациентов с микро- нормоцитарной анемиями

| ЖДС, группы по содержанию ФС (мкг/л) | MedAE, мкг/л | MAPE, % | RMSE, мкг/л |
|--------------------------------------|--------------|---------|-------------|
| Ia (ФС <15) | 3,4 | 0,85 | 12,1 |
| IIa (15 ≤ ФС <100) | 14,5 | 0,62 | 42,8 |
| IIIa (100 ≤ ФС <300) | 73,9 | 0,54 | 109,6 |

| | | | |
|---------------------------|-------|------|-------|
| IVa ($\Phi C \geq 300$) | 292,8 | 0,56 | 543,6 |
|---------------------------|-------|------|-------|

Примечание: MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

Таким образом, после разбиения данных по целевым диапазонам ΦC полученные метрики точности обладают лучшими характеристиками в группах с низким диапазоном значений по сравнению с метриками на всём целевом диапазоне измерения ΦC в связи с тем, что на последнем встречаются значительно повышенные уровни ΦC , которые вносят вклад в относительные и абсолютные погрешности. Таким образом, наиболее достоверное и точное определение ΦC с минимальной ошибкой получено в Ia, IIa и IIIa группах пациентов, что делает их наиболее приемлемыми для использования полученного алгоритма в клинической практике.

В качестве основной метрики алгоритма классификации используется AUC ROC, Рисунки 47, 48 для лиц женского и мужского пола, соответственно.

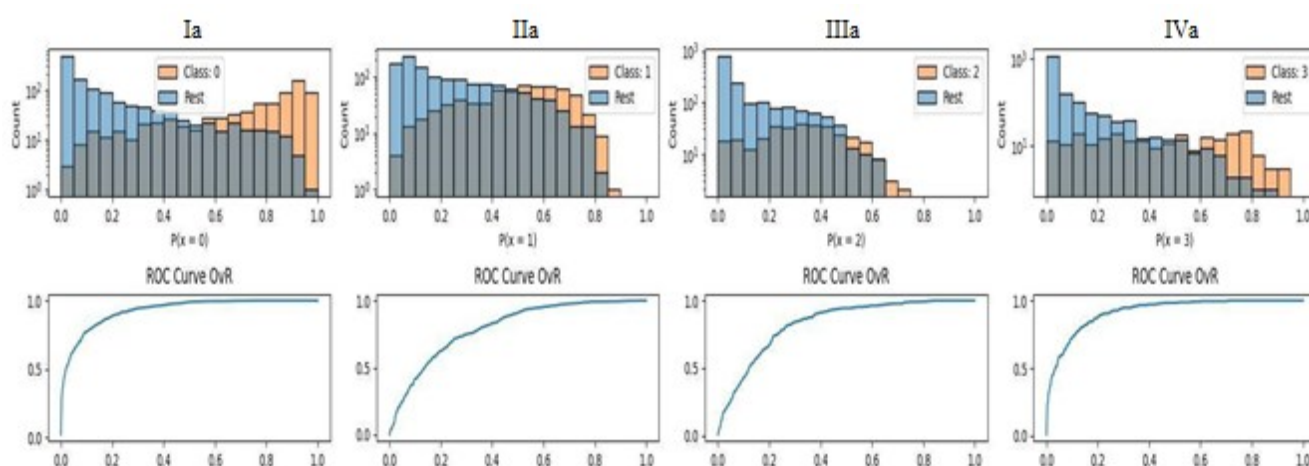


Рисунок 47 – ROC-кривые для 4 классов алгоритма, рассчитанные по методу One-vs-Rest (OvR) для пациентов с микро- нормоцитарной анемиями для лиц женского пола

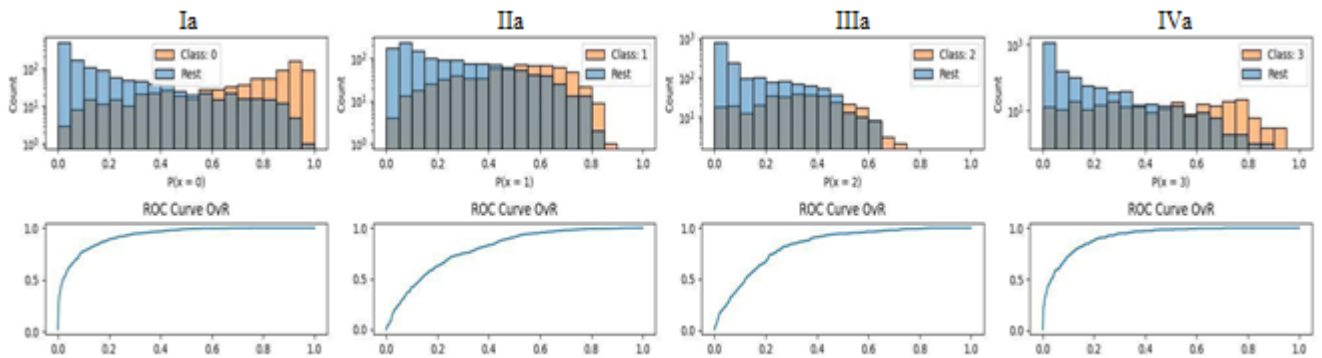


Рисунок 48 – ROC-кривые для 4 классов алгоритма, рассчитанные по методу One-vs-Rest (OvR) для пациентов с микро- нормоцитарной анемиями для лиц женского пола

Таким образом, графики ROC-кривых One-vs-Rest (OvR) описывают высокую точность прогноза вариантов ЖДС (классов) по уровню ФС у лиц женского и мужского пола: probability (P) – вероятность, с которой модель относит пациента к данному классу, count – число пациентов, предсказанных как данный класс при заданном пороге вероятности, rest – пациенты, отнесённые к "остальным" классам. Высокая прогностическая способность разработанного алгоритма, подтвержденная ROC-анализом с использованием метода One-vs-Rest ($AUC > 0,70$), делает его клинически применимым инструментом для достоверной классификации вариантов ЖДС по уровню ФС как у женщин, так и у мужчин.

В Таблице 23 представлена диагностическая точность алгоритма классификации в зависимости от пола пациентов с микро- нормоцитарной анемией и при различных ЖДС по уровню ФС на тестовой выборке. В Таблице 24 указан фактор возраста до и после 45 лет включительно, Рисунки 49, 50, 51, 52 – показатели точности в графическом виде, соответственно.

Таблица 23 – Параметры качества алгоритма классификации на выборке пациентов с микро- нормоцитарной анемиями с учетом пола пациентов

| Пациенты в разных группах ЖДС | Ia (ФС <15) | | IIa (15 ≤ ФС <100) | | IIIa (100 ≤ ФС <300) | | IVa (ФС ≥300) | |
|-------------------------------|----------------|------|-----------------------|------|-------------------------|------|------------------|------|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| ROC AUC (OvR)* | 0,91 | 0,96 | 0,79 | 0,76 | 0,84 | 0,71 | 0,90 | 0,82 |
| Чувствительность, % | 82,3 | 46,2 | 68,6 | 46,7 | 26,9 | 49,1 | 29,6 | 71,4 |
| Специфичность, % | 81,7 | 99,4 | 73,4 | 84,7 | 95,0 | 78,6 | 98,1 | 74,6 |

Примечание: AUC ROC – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest (OvR); *p <0,001.

Таким образом, прогностическая точность алгоритма классификации ЖДС по уровню ФС у лиц мужского и женского пола составила от умеренной (AUC ROC 0,71) до высокой (0,96). Наиболее приемлемо использование данного алгоритма у лиц женского пола при значениях ФС <15, 100 ≤ ФС <300 и ≥300 мкг/л и у лиц мужского пола при ФС <15 и ≥300 мкг/л (AUC ROC >0,80).

Таблица 24 – Параметры качества алгоритма классификации в различном возрастном диапазоне (до и после 45 лет включительно) на выборке пациентов с микро- нормоцитарной анемиями

| Пациенты в разных группах ЖДС | Ia (ФС <15) | | IIa (15 ≤ ФС <100) | | IIIa (100 ≤ ФС <300) | | IVa (ФС ≥300) | |
|-------------------------------|----------------|------|-----------------------|------|-------------------------|------|------------------|------|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| ROC AUC (OvR)* <45 лет | 0,88 | 0,99 | 0,82 | 0,66 | 0,80 | 0,67 | 0,90 | 0,82 |
| ROC AUC (OvR)* ≥45 лет | 0,93 | 0,97 | 0,75 | 0,77 | 0,77 | 0,74 | 0,85 | 0,82 |

Примечание: AUC ROC – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest (OvR); *p <0,001.

Таким образом, прогностическая точность алгоритма классификации ЖДС по уровню ФС у лиц мужского и женского пола в двух возрастных диапазонах составила от умеренной (AUC ROC 0,66) до высокой (0,99). Наиболее точное прогнозирование ЖДС с помощью алгоритма наблюдается в группе пациентов с ЖДА (ФС <15 мкг/л) и ИЖ (ФС \geq 300 мкг/л) для лиц мужского и женского пола до и после 45 лет включительно, где значения AUC ROC достигают 0,82 – 0,99, а также для лиц женского пола с $15 \leq$ ФС <100 и $100 \leq$ ФС <300 (AUC ROC >0,80).

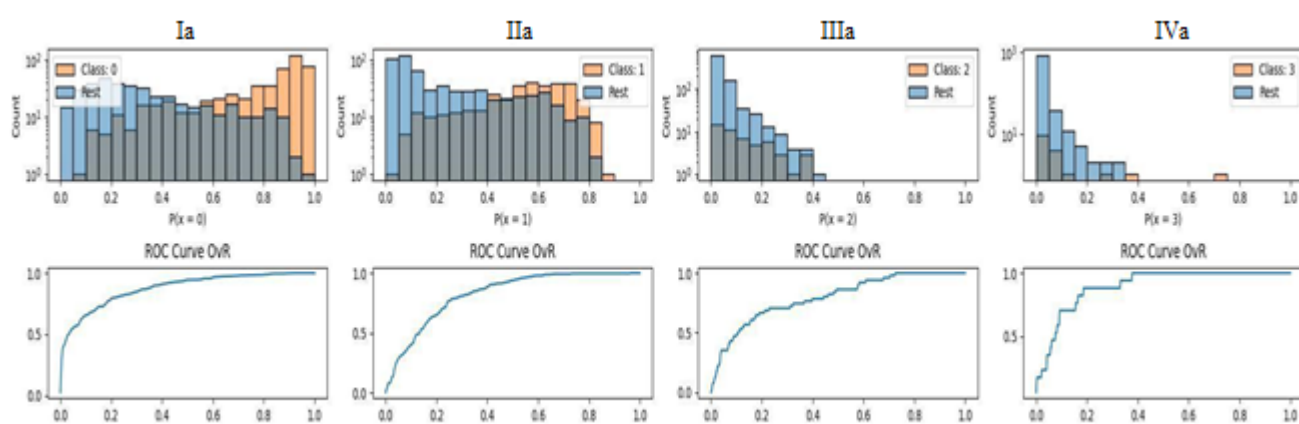


Рисунок 49 – Параметры качества алгоритма классификации на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц женского пола меньше 45 лет

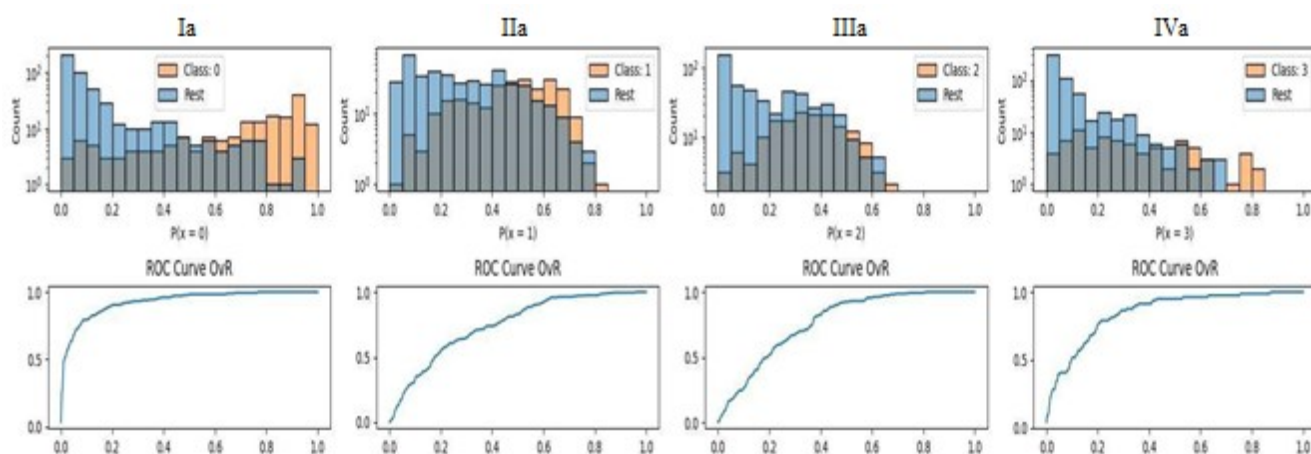


Рисунок 50 – Параметры качества алгоритма классификации на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц женского пола 45 лет и старше

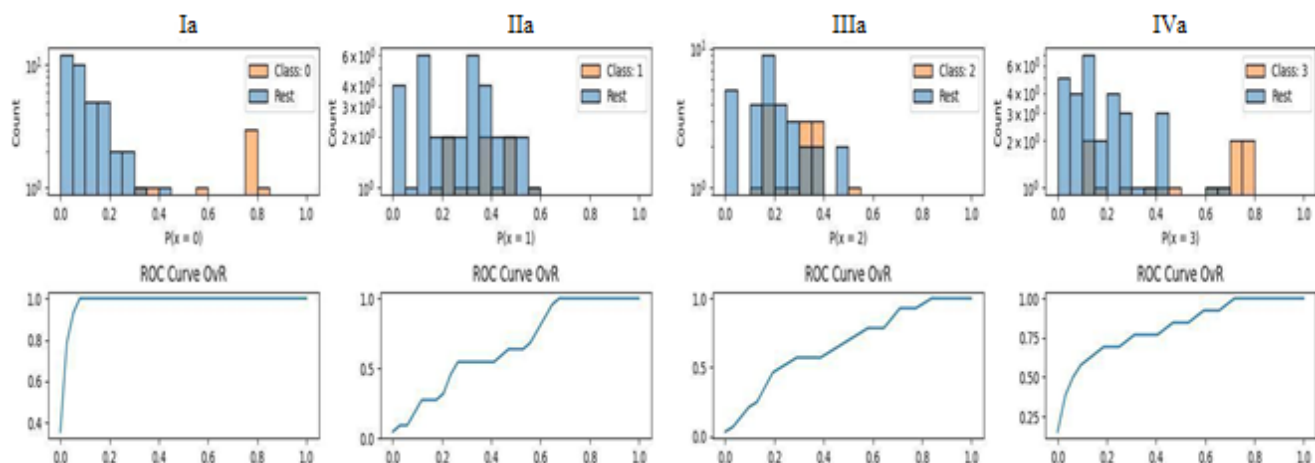


Рисунок 51 – Параметры качества алгоритма классификации на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц мужского пола меньше 45 лет

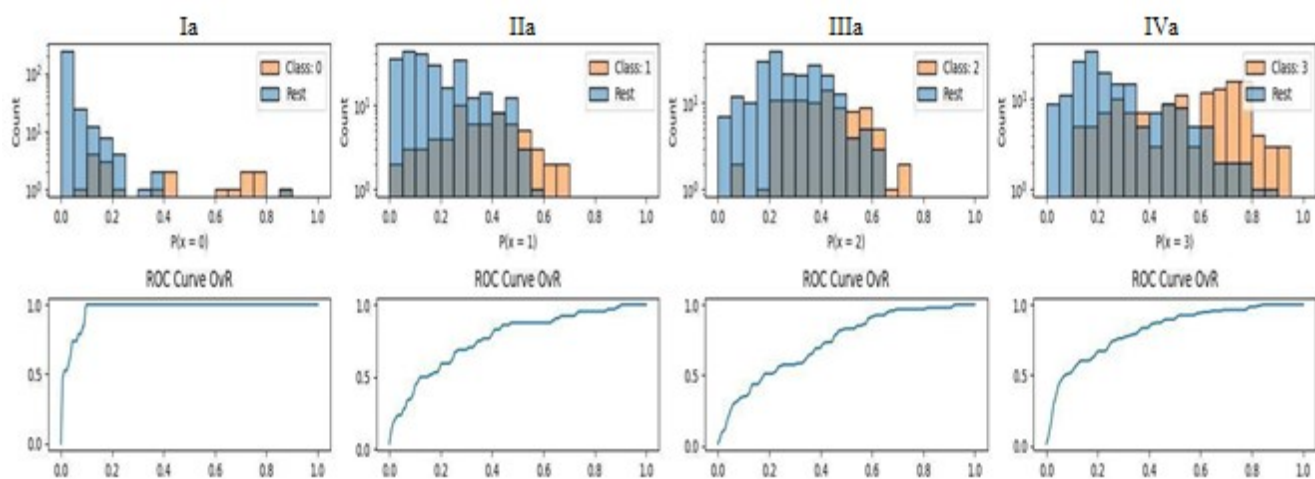


Рисунок 52 – Параметры качества алгоритма классификации на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями у лиц мужского пола 45 лет и старше

Таким образом, графики ROC-кривых One-vs-Rest (OvR) описывают высокую точность прогноза ЖДС (классов) по уровню ФС у лиц женского и мужского пола: probability (P) – вероятность, с которой модель относит пациента к данному классу, count – число пациентов, предсказанных как данный класс при заданном пороге вероятности, rest – пациенты, отнесённые к "остальным" классам. Алгоритм классификации демонстрирует наибольшую клиническую

применимость для диагностики ЖДА (ФС <15 мкг/л) и ИЖ (ФС ≥300 мкг/л) у пациентов обоего пола (AUC ROC 0,82 – 0,99), а также для лиц женского пола с $15 \leq \text{ФС} < 100$ и $100 \leq \text{ФС} < 300$ (AUC ROC 0,80 – 0,82). В остальных случаях, особенно при дифференциации пограничных состояний у лиц мужского пола (ФС 15 – 300 мкг/л), использование алгоритма требует дополнительной клинической верификации в связи с умеренной прогностической точностью.

3.5. Сопоставление точности полученных данных в общей выборке и в выборке с микро -нормоцитарными анемиями, в разных группах по известному уровню ферритина сыворотки в этих когортах

Для сравнения показателей описательной статистики и точности разработанных алгоритмов на разных выборках пациентов подготовлены сводные таблицы, согласно полученным результатам в задачах №3 и 4 (Таблицы 25-31).

Таблица 25 – Сводная таблица количества обследуемых на разных выборках пациентов

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол | | Мужской пол | |
|---------------------------------|------------------|--|------------------|--|
| | Общая выборка, n | Когорта с микро-нормоцитарными анемиями, n | Общая выборка, n | Когорта с микро-нормоцитарными анемиями, n |
| ФС <15 | 7014 | 3606 | 580 | 156 |
| $15 \leq \text{ФС} < 100$ | 24642 | 2825 | 5697 | 402 |
| $100 \leq \text{ФС} < 300$ | 7966 | 1012 | 8768 | 531 |
| ФС ≥300 | 2132 | 544 | 5349 | 695 |

Соотношение различных вариантов ДЖ по отношению к вариантам ЖДС в общей выборке пациентов по отношению к когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями: для группы ФС (<15 мкг/л) составило 1,9:1, ФС (15 ≤ ФС <100 мкг/л) – 8,7:1, ФС (100 ≤ ФС <300 мкг/л) – 7,8:1, ФС (≥300 мкг/л) – 3,9:1 у лиц женского пола; 3,7:1, 14,2:1, 16,5:1, 7,7:1 – для лиц мужского пола, соответственно. Максимально сопоставимые по количеству пациентов в исследуемых выборках являются группы с ДЖ (ФС <100 мкг/л).

Сравнительный анализ показал, что для обучения и тестирования прогностических алгоритмов использовались выборки с значительно отличающимся количеством пациентов в зависимости от диапазонов ФС. Это распределение данных объясняет возможные различия в точности разработанных алгоритмов на разных диапазонах ФС. Алгоритмы, обученные на группах с малым объемом данных (100 ≤ ФС <300, ФС ≥300 мкг) в когорте с микро-нормоцитарными анемиями, демонстрируют более низкую прогностическую точность, тогда как группы с максимальной соизмеримостью выборок (ФС <15 мкг/л) обеспечивают наиболее сопоставимые результаты.

Таблица 26 – Сводная таблица медианы и межквартильного размаха уровня ФС (мкг/л) обследуемых на разных выборках пациентов по уровню ФС

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол, Ме [Q1; Q3] | | Мужской пол, Ме [Q1; Q3] | |
|---------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями |
| ФС <15 | 9,3 [6,5; 12,0] | 7,4 [5,2; 10,4] | 10,1 [7,0; 12,5] | 8,5 [5,9; 11,2] |
| 15 ≤ ФС <100 | 42,1 [27,3; 63,1] | 35,4 [22,2; 50,7] | 54,6 [34,3; 77,2] | 47,5 [29,0; 74,4] |
| 100 ≤ ФС <300 | 148,0 | 163,0 | 177,0 | 189,0 |

| | | | | |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | [120,0; 196,0] | [127,0; 217,5] | [136,0; 228,0] | [139,5; 241,0] |
| ФС \geq 300 | 446,0 [353,0; 639,1] | 492,5 [366,9; 742,2] | 468,0 [367,0; 669,0] | 563,0 [412,0; 889,5] |

Медиана значений ФС в группах с ДЖ (ФС <100 мкг/л) была ниже в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями по сравнению с показателями ФС в общей выборке пациентов (р <0,05). В группах без ДЖ (ФС \geq 100 мкг/л) отмечена обратная закономерность (р <0,05), что говорит о более значимых колебаниях ФС при анемиях, то есть о более значимом влиянии сильных отклонений ФС в развитии как ЖДА, так и АХБ и анемий, не связанных с ДЖ.

Таблица 27 – Сводная таблица показателей точности регрессионных алгоритмов на разных выборках пациентов по уровню ФС

| ЖДС, группы по содержанию ФС (мкг/л) | Общая выборка пациентов | Пациенты с микро- нормоцитарными анемиями |
|---|-------------------------|--|
| | MedAE, мкг/л | MedAE, мкг/л |
| ФС <15 | 6,6 | 3,4 |
| 15 \leq ФС <100 | 16,4 | 14,5 |
| 100 \leq ФС <300 | 67,7 | 73,9 |
| ФС \geq 300 | 290,2 | 292,8 |

Показатель MedAE в группах с ДЖ (ФС <100 мкг/л) обладал меньшей погрешностью прогнозирования уровня ФС в когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями по сравнению с показателями в общей выборке пациентов. В группах без ДЖ (ФС \geq 100 мкг/л) отмечена обратная закономерность. То есть, использование полученного алгоритма МО в наибольшей степени

рекомендуется при подозрении на ЖДА, чем при дифференциальной диагностике предполагаемой АХБ или другой, не связанной с ДЖ анемии.

Таблица 28 – Сводная таблица показателей точности классификационных алгоритмов на разных выборках пациентов по уровню ФС

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол, AUC ROC | | Мужской пол, AUC ROC | |
|---------------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями |
| ФС <15 | 0,88 | 0,91 | 0,94 | 0,96 |
| 15 ≤ ФС <100 | 0,75 | 0,79 | 0,74 | 0,76 |
| 100 ≤ ФС <300 | 0,78 | 0,84 | 0,65 | 0,71 |
| ФС ≥300 | 0,85 | 0,90 | 0,76 | 0,82 |

Показатель AUC ROC-анализа у лиц мужского и женского пола характеризовал лучшую диагностическую точность прогнозирования ЖДС по уровню ФС с помощью алгоритма, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями, чем в общей популяции. Полученные данные говорят о возможно более значимом практическом использовании данного алгоритма именно при уже выявленной анемии.

Таблица 29 – Сводная таблица показателей диагностической чувствительности и специфичности (%) классификационных алгоритмов на разных выборках пациентов по уровню ФС

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол, показатели чувствительность / специфичность классификационного алгоритма | | Мужской пол, показатели чувствительность / специфичность классификационного алгоритма | |
|---------------------------------|---|--|---|--|
| | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями |
| ФС <15 | 46,7% / 96,8% | 82,3% / 81,7% | 26,7% / 99,5% | 46,2% / 99,4% |
| 15 ≤ ФС <100 | 92,0% / 37,5% | 68,6% / 73,4% | 44,8% / 89,7% | 46,7% / 84,7% |
| 100 ≤ ФС <300 | 20,3% / 95,1% | 26,9% / 95,0% | 81,1% / 44,0% | 49,1% / 78,6% |
| ФС ≥300 | 16,5% / 30,5% | 29,6% / 98,1% | 30,5% / 94,6% | 71,4% / 74,6% |

Показатели чувствительности и специфичности у лиц мужского и женского пола показывают лучшие диагностические характеристики прогнозирования вариантов ЖДС по уровню ФС с помощью алгоритма, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро-нормоцитарными анемиями, чем алгоритма, обученного и протестированного на общей выборке пациентов.

Таблица 30 – Сводная таблица показателей точности классификационных алгоритмов на разных выборках пациентов по уровню ФС у лиц младше 45 лет

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол, AUC ROC | | Мужской пол, AUC ROC | |
|---------------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями |
| ФС <15 | 0,85 | 0,88 | 0,93 | 0,99 |
| 15 ≤ ФС <100 | 0,74 | 0,82 | 0,82 | 0,66 |
| 100 ≤ ФС <300 | 0,74 | 0,80 | 0,70 | 0,67 |

| | | | | |
|---------------|------|------|------|------|
| ФС ≥ 300 | 0,67 | 0,90 | 0,79 | 0,82 |
|---------------|------|------|------|------|

Показатель AUC ROC-анализа у лиц мужского и женского пола характеризовал лучшую диагностическую точность прогнозирования ЖДС по уровню ФС с помощью алгоритма, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями за исключением двух групп молодых мужчин (ЖДС при уровне $15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л и $100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л).

Таблица 31 – Сводная таблица показателей точности классификационных алгоритмов на разных выборках пациентов по уровню ФС у лиц 45 лет и старше

| Группы по содержанию ФС (мкг/л) | Женский пол, AUC ROC | | Мужской пол, AUC ROC | |
|---------------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями | Общая выборка | Пациенты с микро-нормоцитарными анемиями |
| ФС <15 | 0,91 | 0,93 | 0,94 | 0,97 |
| $15 \leq \text{ФС} < 100$ | 0,70 | 0,75 | 0,68 | 0,77 |
| $100 \leq \text{ФС} < 300$ | 0,68 | 0,77 | 0,61 | 0,74 |
| ФС ≥ 300 | 0,82 | 0,85 | 0,72 | 0,82 |

Показатель AUC ROC-анализа у лиц мужского и женского пола характеризовал лучшую диагностическую точность прогнозирования ЖДС по уровню ФС с помощью алгоритма, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями.

Таким образом, наличие анемии определяет большие сдвиги показателей ФС как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения исследуемого показателя. Минимальные показатели ФС по полученным данным определяют большую точность разработанных моделей, а наличие анемии и в большинстве случаев женского пола улучшает точность разработанных моделей.

3.6. Оценка диагностической точности полученных алгоритмов машинного обучения на когорте пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия. Определение факторов, ограничивающих применение данной методики

3.6.1. Характеристика пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия

В Таблицах 32 и 33 представлены характеристики пациентов с установленным клиническим диагнозом ЖДА вне зависимости от возраста и в различном возрастном диапазоне. Результат прогнозируемого уровня ФС оказался сопоставим с измеренным. Статистически значимых отличий между показателями у молодых и немолодых лиц женского пола выявлено не было. Результаты показателей гемограммы соответствуют данным микро- нормоцитарной анемии и укладываются в клинический диагноз ЖДА.

Таблица 32 – Характеристика демографических данных и лабораторных показателей в когорте пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия

| Показатель | Me [Q1; Q3] |
|-------------------|--------------------|
| Возраст, лет | 42 [34; 49] |
| СРБ, мг/л | 2,9 [1,3; 5,7] |
| ФС, мкг/л | 14,54 [10; 40] |

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| ФС прогноз, мкг/л | 16,63 [10,22; 36,63] |
| Лейкоциты, 10^9 /л | 6,09 [5,1; 7,3] |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л | 4,43 [4,15; 4,8] |
| Тромбоциты, 10^9 /л | 290 [246; 337] |
| HGB, г/л | 113 [104; 131] |
| Гематокрит, % | 35,4 [33,2; 39,5] |
| MCV, фл | 78,36 [73,1; 84,8] |
| MCH, пг | 24,4 [21,9; 28,1] |
| MCHC, г/дл | 316 [302; 331] |
| RDW-CV, % | 17 [14,5; 18,7] |
| Нейтрофилы, % | 55 [50,14; 60,5] |
| Эозинофилы, % | 2,4 [1,6; 4,2] |
| Базофилы, % | 0,7 [0,4; 0,9] |
| Моноциты, % | 7,41 [6,1; 8,51] |
| Лимфоциты, % | 33,6 [26; 38,6] |
| СОЭ, мм/час | 8 [5; 17] |

Примечание: ФС – ферритин сыворотки, СРБ – С-реактивный белок, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Важно отметить, что прогнозируемый алгоритмом уровень ФС (16,63 [10,22; 36,63] мкг/л) статистически не отличался от фактически измеренного (14,54 [10; 40] мкг/л), что подтверждает адекватность разработанной модели. Лабораторные показатели (сниженные уровни HGB, MCV, MCH) объективно характеризуют когорту как пациентов с микроцитарной гипохромной анемией, соответствующей ЖДА.

Таблица 33 – Характеристика демографических данных и лабораторных показателей в когорте пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия в различном возрастном диапазоне

| Показатель | Me [Q1; Q3] <45 лет | Me [Q1; Q3] ≥45 лет |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| СРБ, мг/л | 2,6 [1,6; 5,7] | 3,5 [0,87; 5,65] |
| ФС, мкг/л | 10,0 [10,0; 24,7] | 11,3 [7,3; 40,1] |
| ФС прогноз, мкг/л | 10,3 [6,7; 18,2] | 6,4 [5,1; 7,6] |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 5,95 [5,05; 7,05] | 6,41 [5,13; 7,62] |
| Эритроциты, x10 ¹² /л | 4,37 [4,13; 4,79] | 4,5 [4,32; 4,89] |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 292 [237; 333] | 284 [261,5; 368,5] |
| HGB, г/л | 116 [102; 134] | 111,5 [105; 123] |
| Гематокрит, % | 35,4 [32,5; 40] | 35,5 [33,7; 37,9] |
| MCV, фл | 78,7 [73,4; 84,8] | 78,1 [72,65; 83,85] |
| MCH, пг | 24,4 [21,8; 28,3] | 24,35 [22,2; 27,4] |
| MCHC, г/дл | 319 [303; 331] | 315 [302; 324] |
| RDW-CV, % | 17,1 [14,4; 18,7] | 16,25 [15,45; 18,8] |
| Нейтрофилы, % | 55,2 [51,5; 61,2] | 54,1 [48,45; 59,9] |
| Эозинофилы, % | 2,3 [1,5; 3,61] | 3 [2; 5,05] |
| Базофилы, % | 0,7 [0,4; 0,8] | 0,7 [0,4; 1,05] |
| Моноциты, % | 7,2 [6,1; 8,3] | 8 [6,55; 9,2] |
| Лимфоциты, % | 33,8 [25,8; 39,2] | 33,55 [26,35; 38,2] |
| СОЭ, мм/час | 8 [5; 15] | 9 [7; 22,5] |

Примечание: ФС – ферритин сыворотки, СРБ – С-реактивный белок, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC –

средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Анализ по возрастным группам выявил закономерность: у пациентов ≥ 45 лет наблюдается тенденция к занижению прогноза ФС алгоритмом (прогноз: 6,4 [5,1; 7,6] против измеренного: 11,3 [7,3; 40,1] мкг/л). Это может быть связано с более сложным и коморбидным фоном в данной возрастной группе (например, с влиянием хронических воспалительных процессов), которая модель, обученная на более широкой выборке, не всегда учитывает.

3.6.2. Определение факторов, ограничивающих применение данной методики

По значительным расхождениям прогнозируемого и известного уровня ФС были определены причины, представленные в Таблице 34.

Таблица 34 – Клинические случаи с расхождением измеренного и прогнозируемого уровня ФС

| Случай | Измеренный ФС, мкг/л | Прогнозируемый ФС, мкг/л | Комментарий | Комментарий площадки апробации |
|--------|----------------------|--------------------------|--|---|
| 1 | 192,5 | 16,9 | Пациенту до исследования ввели Феринжект (в/в препарат железа). Это привело к резкому скачку уровня ФС, который не мог быть предсказан по КАК, выполненному три месяца назад | Расчет ФС выполнен после инфузии Феринжекта, разница между анализами КАК и ФС составила более 3 месяцев |
| 2 | 15,0 | 135,6 | Пациенту до исследования провели трансфузию. Это привело к восстановлению показателей КАК, однако истинный уровень ФС еще не восстановился | КАК и ФС выполнены через 2 дня после трансфузии эритроцитарной взвеси |
| 3 | 214,0 | 42,1 | | КАК выполнен перед приёмом Малтофера |

| | | | | |
|---|-------|------|---|--|
| | | | Пациентам до исследования ввели препараты железа. Это привело к резкому скачку уровня ФС, который не мог быть предсказан по КАК, выполненному несколько месяцев назад | и Феррум Лек. ФС выполнен позже для контроля терапии |
| 4 | 126,3 | 43,1 | | КАК выполнен перед приёмом Малтофера и Феррум Лек. ФС выполнен позже для контроля терапии |
| 5 | 215,0 | 50,3 | | КАК выполнен перед приёмом Сорбифер Дурулес и Феррум Лек. ФС выполнен позже для контроля терапии |

Примечание: ФС – ферритин сыворотки, КАК – клинический анализ крови.

Анализ случаев с наибольшими расхождениями показал, что основные причины ошибок алгоритма носят ятрогенный характер и связаны с медицинскими вмешательствами. К ним относятся:

1. Внутривенное введение препаратов железа (Феринжект), приводящее к резкому, непредсказуемому для модели скачку уровня ФС.
2. Гемотрансфузии, которые быстро улучшают показатели красной крови, но не уровень депонированного железа (ФС).
3. Назначение пероральных препаратов железа между выполнением КАК (по которому строится прогноз) и непосредственным измерением ФС.

Таким образом, алгоритм демонстрирует высокую точность в стабильных клинических условиях, но его прогноз может нарушаться при динамических изменениях запасов железа вследствие терапии.

3.6.3. Оценка диагностической точности алгоритма регрессии, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железodefицитная анемия

Полученные метрики ($R^2 = 0,61$, MedAE = 6,4 мкг/л) свидетельствуют об умеренной, но клинически приемлемой точности алгоритма регрессии при его применении к независимой выборке с верифицированным диагнозом. MedAE в 6,4 мкг/л является низкой, особенно в диагностически значимом диапазоне $15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л, что позволяет считать модель полезным инструментом для скрининговой оценки запасов железа (Таблица 35).

Таблица 35 – Характеристики алгоритма регрессии, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железodefицитная анемия

| R^2 | MedAE, мкг/л | MAPE, % | RMSE, мкг/л |
|-------|--------------|---------|-------------|
| 0,61 | 6,4 | 0,69 | 31,4 |

Примечание: MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

3.6.4. Оценка диагностической точности алгоритма классификации, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железodefицитная анемия

Алгоритм классификации продемонстрировал стабильно умеренное качество (AUC ROC от 0,70 до 0,75) в клинической группе пациентов с пограничным уровнем ФС ($15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л). Небольшое снижение точности у пациентов ≥ 45 лет (AUC ROC 0,70) согласуется с выводом по данным в Таблице 35 и подтверждает, что на данной выборке модель работает несколько хуже. Несмотря

на это, значения AUC ROC $>0,70$ позволяют считать модель полезным вспомогательным диагностическим инструментом и в этой группе (Таблица 36).

Таблица 36 – Характеристики алгоритма классификации, обученного и протестированного на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, на выборке пациентов с клиническим диагнозом железодефицитная анемия

| | $\leq \text{ФС} < 100 \text{ мкг/л}$ |
|---|--------------------------------------|
| ROC AUC (OvR)* вне зависимости от возраста | 0 |
| 45 лет) | |
| ≤ 45 лет) | |

Примечание: AUC ROC – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest (OvR); *p $<0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДЖ является одним из самых распространенных патологических состояний во всем мире, но до сих пор остается часто недиагностированным или диагностируется поздно, когда развивается анемия и связанная с ней клиническая симптоматика, что требует долгого обследования и длительного лечения этих пациентов. Это связано как с нехваткой средств на проведение детального исследования статуса железа, так и отсутствием возможности повсеместного использования точных лабораторных методов и их интерпретации, большой зависимостью полученных показателей от клинического статуса конкретного пациента. Тем более, что само определение ФС не стандартизовано, в лабораториях используют разные РИ, его чувствительность и специфичность в значительной степени зависят от выбранных пороговых значений, а также подвержены изменениям в условиях воспаления. По полученным нами данным на большом клиническом материале определена частота ДЖ и ИЖ в общей популяции, которая составила 61,2% и 12,0%: у лиц женского пола 75,8% и 5,1%, у лиц мужского пола – 31,2% и 26,2%, соответственно. У молодых пациенток женского и молодых пациентов мужского пола ДЖ встречается статистически значимо чаще, а ИЖ – реже, по сравнению с лицами старше 45 лет (для всех $p < 0,001$). Причем у молодых пациенток женского пола ДЖ выявили значительно чаще – 89,5%, чем у молодых пациентов мужского пола – 38,0%. Аналогичные данные получены в 2023-2024 годах при проведении популяционных исследований ФС стандартным лабораторным способом [38, 37]. Таким образом, в общей популяции обоснована необходимость обязательного определения уровня ФС с целью раннего выявления ДЖ для всех женщин репродуктивного возраста (<45 лет). В условиях ограниченных возможностей для массового скрининга ФС целесообразно рассмотреть вопрос как о рутинном внедрении в практику созданного и апробированного в данной работе ПО по прогнозированию ФС, так и о, возможно, профилактическом назначении препаратов железа в данной группе. Тем более, что ИЖ выявлен только у 1,3% в

указанной группе пациентов.

Также, результаты исследования продемонстрировали значительную распространенность (ЖДА и ЖДА+АХБ, ФС <100 мкг/л) среди пациенток женского пола с микро- и нормоцитарными анемиями. Данные нарушения были диагностированы у 80,6% лиц женского пола, что достоверно превышает аналогичный показатель у лиц мужского (31,3%; $p < 0,001$). Особенно высокая частота ЖДА и ЖДА + АХБ) отмечена у пациенток репродуктивного возраста.

У молодых пациенток с анемией вероятность ДЖ достигает 93,5%, что делает обязательным проведение диагностики и своевременное назначение адекватной терапии препаратами железа в терапевтических дозах для эффективной коррекции анемии и профилактики ее осложнений. Причем, при наличии выявленной причины ЖДА, возможно рассмотреть вопрос о рутинном без определения ФС назначении такого лечения [36].

Для пациентов мужского пола с микро- или нормоцитарной анемией назначение препаратов железа допустимо только после подтверждения низких показателей ФС, в том числе и с использованием представленного в диссертации ПО, что обусловлено необходимостью дифференциальной диагностики с другими возможными причинами анемии. Причем, ИЖ и противопоказание к препаратам железа (ФС ≥ 300 мкг/л) выявлены только у 6,8% пациентов женского и у 39,0% пациентов мужского пола с анемией. По литературным данным, ИЖ наблюдается в 5,0 % популяции, небольшая часть которого может быть обусловлена гемохроматозом – редко встречающимся и зачастую недиагностированным в связи с отсутствием симптомов или их неспецифичностью, у лиц женского пола реже, чем у мужского [58, 72], что согласно полученным в работе данным, не позволяет рекомендовать рутинное использование препаратов железа для лечения микро-нормоцитарной анемии, у пациентов мужского пола. Полученные результаты позволили оценить масштаб проблемы, выделить наиболее склонные к тому или иному нарушению обмена железа ЖДС, рекомендовать обязательное исследование ФС у пациентов мужского пола с анемией при планировании того

или иного лечения.

Предиктивная диагностика ЖДС в силу полиэтиологичности этой группы заболеваний требует системного подхода, реализуемого в рамках омиксных технологий. В Стратегии развития медицинской науки РФ до 2025 г. омиксные технологии относят к разряду прорывных технологий, которые позволят поднять диагностику на новый уровень точности и сроков диагностирования заболевания [28]. Распространенность нарушений обмена железа и анемий имеет высокое влияние на общественное здравоохранение, поэтому представляется важным иметь новые современные возможности наиболее раннего и точного выявления определенных параметров и предикторов их развития, которые можно использовать для МО и создания моделей по рутинному определению данной патологии. Полученные в работе данные позволили выделить наиболее значимые параметры пациентов, положительно или отрицательно связанные с содержанием ФС. В общей популяции пациентов наиболее информативными предикторами уровня ФС оказались: возраст, СРБ, HGB, MCV, MCH (для всех $p < 0,001$). При анализе когорты пациентов с микро- нормоцитарными анемиями к значимым предикторам дополнительно относились: RDW-CV, RBC, MCHC (для всех $p < 0,001$). Полученные результаты демонстрируют хорошую согласованность с данными литературы. В частности, анализ относительной значимости предикторов (feature importance) в работах других авторов выявил сходные закономерности. Согласно Kursten и соавт.: MCH > MCV > СРБ > Возраст > PLT > HGB > RBC > WBC > пол. По данным Dermott и коллег: HGB > Возраст > MCH > HCT > MCHC > MCV > RBC > RDW > PLT > WBC.

В эпоху структурированности электронных медицинских карт, расширяются возможности МО и инструментов СППВР, особенно в области лабораторной медицины, поскольку они быстрые, точные и дешевые, все большее значение приобретают новые прогностические алгоритмы по определению статуса железа. Согласно данным литературы, существует множество алгоритмов предсказания содержания ФС и использованием как нескольких лабораторных

параметров, так и множества (до 40) как лабораторных, так и демографических и клинических показателей [47, 48, 50, 61, 80, 97, 101, 106, 116, 117]. Разработанные алгоритмы МО позволили, ориентируясь на такие демографические показатели как пол и возраст, на рутинные показатели КАК, СРБ и известные значения ФС разработать модели, позволяющие с высокой, достаточной для клинической работы точностью определять содержание ФС в общей популяции, а при наличии анемии проводить адекватный дифференциальный диагноз ЖДС в различных группах, создать рабочее ПО, позволяющее быстро предсказывать показатели ФС без его обязательного лабораторного определения.

При анализе лабораторных и демографических данных в общей выборке и подгруппах с различными диапазонами измеренного ФС, стала понятна связь данного показателя с уровнем СРБ, полом и возрастом, что подтвердило необходимость обязательного включения указанных критериев как в регрессионную, так и тем более в классификационную прогностическую модель по определению статуса железа. В результате исследования также получены данные, что все параметры статистически значимо отличаются между пациентами женского и мужского пола, что свидетельствует о разном уровне гендерной значимости проблемы и о необходимости дифференцированной разработки описываемых прогностических алгоритмов.

Результаты алгоритма регрессии, обученного и протестированного на общей выборке, показали обнадеживающие результаты. Показатель оценки эффективности коэффициент детерминации R^2 является значимым ($>0,5$), $MedAE$ между измеренным и предсказанным значениями, составила 28,6 мкг/л. Перечисленные показатели качества разработанного алгоритма рассчитаны на всём диапазоне измерения известных концентраций ФС, где на этапе машинного обучения учитывались, в том числе и экстремально высокие значения ФС. Выявлена сильная корреляция между измеренным и прогнозируемым уровнем ФС ($r = 0,86$), что согласуется с данными Luo Y. et al ($r = 0,732$) [85].

Результаты алгоритма классификации в общей выборке так же показали

высокую диагностическую точность для прогноза вариантов ДЖ по уровню ФС (минимальный показатель AUC ROC составил 0,65, максимальный – 0,94) с удовлетворительными значениями чувствительности и специфичности для пациентов женского и мужского пола в группах пациентов I группы (ФС (мкг/л) <15), II ($15 \leq$ ФС (мкг/л) <100), III ($100 \leq$ ФС (мкг/л) <300), IV (ФС (мкг/л) \geq 300), соответственно. Для класса пациентов с ФС <15 мкг/л MedAE составила 6,6 мкг/л. Помимо общих оценок созданных моделей оценены параметры точности в разных возрастных диапазонах по уровню ФС.

Согласно результатам нашего исследования алгоритм регрессии, обученный и протестированный на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, получил удовлетворительную предсказательную способность расчета уровня ФС ($R^2 = 0,70$). MedAE составила 10,7 мкг/л на всём диапазоне измерения ФС. Выявлена сильная корреляция между известным и прогнозируемым уровнем ФС ($r = 0,85$).

Алгоритм классификации показал высокую прогностическую точность определения уровня ФС в разных группах ЖДС и возрастных диапазонах у пациентов с микро- нормоцитарными анемиями.

Согласно результатам клинической апробации (внешней валидации) на независимой выборке пациентов с установленным клиническим диагнозом ЖДА, алгоритм МО, разработанный на когорте пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями, продемонстрировал удовлетворительные прогностические качества. Важно отметить, что реальная клиническая практика в условиях поликлинического звена имеет существенную особенность: обследование пациента проводится последовательно. Первым этапом выполняется скрининговый КАК, и лишь при наличии показаний назначаются дополнительные тесты, такие как исследование ФС и СРБ, для верификации диагноза и контроля терапии. При диспансеризации примерно у 30% пациентов выявляются хронические заболевания, что требует направления на повторный прием для динамического наблюдения [40]. Следовательно, у данной категории применение разработанного алгоритма в его

текущем виде невозможно, поскольку он не учитывает данные последующего наблюдения и терапии. Можно предположить, что в обучающей выборке, на которой создавалась модель, доля пациентов, находившихся в динамике (получавших лечение, имевших повторные исследования), была сопоставима (~30%), что потенциально могло повлиять на итоговые показатели ее точности, внося в модель скрытые закономерности, связанные не только с исходным состоянием, но и с оказанной медицинской помощью. Это создает принципиальное отличие от условий разработки алгоритма, который обучался на поперечных данных, где все лабораторные показатели измерялись одномоментно. В связи с выявленными особенностями применения, в работе доказано, что использование разработанного алгоритма имеет ряд клинических ограничений. Его прогностическая точность может быть значительно снижена у пациентов, уже получающих терапию препаратами железа (как перорально, так и внутривенно), а также у лиц, перенесших трансфузию компонентов крови. Кроме того, существенное влияние на результат оказывает временной диапазон (2-3 недели и более) между взятием крови на КАК и измерением ФС. Таким образом, наблюдаемые расхождения между прогнозом и фактическими значениями не следует рассматривать как ошибку модели. Они отражают фундаментальное ограничение алгоритма, заключающееся в отсутствии у него доступа к клиническому контексту (анамнезу, данным о лечении, хронологии событий). Алгоритм эффективен для скрининговой оценки в стандартной ситуации, что является безусловным плюсом данного ПО, которое можно использовать в день визита пациента и сдачи им необходимых анализов.

Прогностическая способность разработанных алгоритмов соответствует результатам, описанным в недавних исследованиях. В частности, в работе Kursten и соавторов AUC ROC модели, прогнозирующей сниженные уровни ФС (<10 мкг/л у женщин и <22 мкг/л у мужчин) на основе показателей КАК и СРБ, составила 0,90. Исследование Pullakhandam и коллег продемонстрировало AUC ROC 0,87 для прогноза уровня ФС ниже 15 мкг/л на основании данных КАК. Особого внимания

заслуживает факт, что даже при использовании различных пороговых значений ФС в качестве диагностических критериев, все исследования демонстрируют схожую высокую прогностическую способность моделей (AUC ROC >0,85). Это подтверждает универсальность подхода, основанного на комплексном анализе показателей гемограммы и маркеров воспаления для диагностики ЖДС.

Разработанные предиктивные алгоритмы обладают высокой клинической значимостью и могут быть интегрированы в медицинские и лабораторные информационные системы в качестве элемента СППВР. В качестве примера успешного внедрения подобных решений можно привести опыт Нидерландов, где в ряде регионов была введена услуга рефлексного тестирования. В рамках данной системы СППВР автоматически дополняет перечень необходимых исследований (например, назначает анализ ФС на основе результатов КАК и уровня СРБ) в соответствии с прогнозом алгоритма. Такой подход не только оптимизирует работу врачей, но и минимизирует количество повторных заборов крови, что повышает комфорт пациентов, снижает нагрузку на медицинский персонал и систему здравоохранения [80].

В проведенном исследовании представлены результаты разработки двух прогностических алгоритмов, обученных и протестированных на больших выборках [общей выборке пациентов (N = 62148) и на выборке пациентов с микро-нормоцитарными анемиями (N = 9771)], с высокой достоверностью предсказания концентрации ФС, полученных с помощью МО по анализу демографических данных, КАК, СРБ и известных показателей ФС. Основными факторами, максимально улучшающими результаты разработанных моделей, по дифференциальной диагностике основных ЖДС (ЖДА, АХБ) по полученным данным являются: наличие анемии, меньшие показатели ФС и женский пол.

Таким образом, полученные алгоритмы могут быть рекомендованы для использования в клинической практике ввиду высокой достоверности полученных результатов в разных возрастных и группах ЖДС, в том числе для дифференциальной диагностики различных вариантов ДЖ, а при наличии анемии

- ЖДА и АХБ на основании демографических данных, КАК и уровня СРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование было направлено на решение актуальной проблемы современной медицины – ранней и точной диагностики нарушений метаболизма железа. Полученные результаты убедительно демонстрируют высокую распространенность ДЖ (61,2%) и его избытка (12,0%) в общей популяции, с выраженными гендерными и возрастными различиями. Установлено, что женщины репродуктивного возраста составляют группу наивысшего риска по развитию ДЖ (75,8%), в то время как у мужчин с анемией существенно выше вероятность ИЖ (39,0%), что принципиально важно для дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения.

Основным практическим результатом работы стала разработка и валидация двух прогностических алгоритмов на основе инструментов МО. Первый алгоритм, созданный на большой выборке общей популяции ($N = 62148$), продемонстрировал высокую точность в предсказании уровня ФС (коэффициент детерминации $R^2 0,71$). Второй алгоритм, оптимизированный для пациентов с микро- и нормоцитарными анемиями ($N = 9771$), показал также высокую предсказательную способность ($R^2 = 0,70$). Алгоритмы классификации подтвердили свою эффективность для стратификации пациентов по различным диапазонам уровня ФС с высокими показателями AUC ROC (до 0,94).

Ключевым результатом является определение набора рутинных параметров, достаточных для высокоточной оценки статуса железа. Наиболее значимыми предикторами оказались возраст, пол, уровень СРБ, а также показатели клинического анализа крови: HGB, эритроцитарные индексы MCV, MCH, а для пациентов с анемией – дополнительно RDW-CV, RBC и MCHC. Это подтверждает возможность использования широкодоступных и недорогих лабораторных тестов для эффективного скрининга ФС без реального его лабораторного определения.

Важным аспектом является подтверждение универсальности подхода, основанного на комплексном анализе показателей гемограммы и маркеров

воспаления, что согласуется с данными международных исследований. Разработанные алгоритмы соответствуют по точности мировым аналогам (AUC ROC >0,85).

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать разработанные алгоритмы для интеграции в медицинские информационные системы в качестве инструмента поддержки принятия врачебных решений. Их внедрение в клиническую практику, по аналогии с успешным опытом рефлексного тестирования в Нидерландах, позволит оптимизировать диагностический процесс, сократить время до постановки диагноза, минимизировать количество инвазивных процедур и существенно снизить нагрузку на систему здравоохранения. Это особенно актуально для массового скрининга групп риска и проведения дифференциальной диагностики ЖДС на основе доступных лабораторно-демографических данных.

ВЫВОДЫ

1. ДЖ (ФС <100 мкг/л) выявлен у подавляющего количества пациенток женского пола в общей популяции (75,8%) по сравнению с лицами мужского (31,2%), $p < 0,001$, причем среди женщин репродуктивного возраста его частота составила 89,5%. ИЖ (ФС >300 мкг/л) встречается в 12,0% от общей популяции, и практически не определяется у пациенток женского пола репродуктивного возраста (1,3%). Наиболее важные предикторы в прогнозе уровня ФС на общей выборке пациентов: возраст, СРБ, HGB, MCV, MCH (для всех $p < 0,001$).
2. ЖДА и ЖДА+АХБ (ФС <100 мкг/л) выявлены у подавляющего количества пациенток женского пола с микро- нормоцитарными анемиями (80,6%) по сравнению с лицами мужского (31,3%), $p < 0,001$, причем среди женщин репродуктивного возраста частота анемий с ДЖ составила 93,5%. Противопоказания к препаратам железа (ФС ≥ 300 мкг/л) выявлены у 6,8% пациентов женского и у 39,0% пациентов мужского пола ($p < 0,05$). Наиболее важные предикторы в прогнозе уровня ФС на выборке пациентов с микро- нормоцитарными анемиями помимо указанных в общей выборке – это RDW-CV, RBC, MCHC (для всех $p < 0,001$).
3. Алгоритм регрессии, обученный и протестированный на общей выборке пациентов, получил адекватную предсказательную способность ($R^2 = 0,71$). Алгоритм классификации показал высокую диагностическую точность для всех групп по содержанию ФС, максимальная значимость для группы пациентов женского пола с возможным ДЖ ($15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л) (0,75, 92,0%, 37,5%, $p < 0,001$, соответственно), минимальная – с ИЖ (ФС >300 мкг/л) (AUC ROC – 0,85, чувствительность – 16,5%, специфичность – 99,3%, $p < 0,001$).
4. Алгоритм регрессии, обученный и протестированный на когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями, получил адекватную предсказательную способность ($R^2 = 0,70$). Алгоритм классификации показал высокую диагностическую точность для всех ЖДС, с такой же закономерностью, как и в общей выборке, при этом максимальная значимость для группы пациентов

женского пола с ЖДА (ФС <15 мкг/л) (0,91, 82,3%, 81,7%, $p < 0,001$, соответственно), минимальная – с АХБ ($100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л) (AUC ROC – 0,84, чувствительность – 26,9%, специфичность – 95%, $p < 0,001$).

5. Наиболее точные результаты разработанные модели показывают при наличии анемии, низких показателях ФС у пациенток женского пола. При создании регрессионной модели МО в когорте пациентов с микро- нормоцитарными анемиями результаты оказались более точными, чем в общей группе, использование классификационной модели в большинстве случаев также показало лучшие результаты при всех ЖДС у лиц мужского и женского пола как моложе 45, так старше 45 лет включительно (все $p < 0,001$).
6. Алгоритм продемонстрировал удовлетворительную точность прогноза концентрации ФС при внешней валидации выборки пациентов с клиническим диагнозом ЖДА. Основными ограничениями применения полученного алгоритма является интервал (2-3 недели и более) между лабораторным исследованием КАК, СРБ и ФС и подсчетом прогностического ФС, в который проводилось то или иное лечение анемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Данное исследование позволяет рекомендовать обязательное определение ФС у всех женщин репродуктивного возраста. В условиях ограниченных возможностей для проведения тотального лабораторного контроля этого показателя целесообразно или широко внедрять полученные в работе технологии, или ориентироваться на рутинную профилактику ДЖ в указанной группе пациенток. У больных мужского пола с диагностированной микро-нормоцитарной анемией назначение препаратов железа недопустимо без предварительного обследования на содержание ФС.
2. Разработанное и апробированное ПО, предназначенное для предсказания уровня ФС, демонстрирует высокую точность и может быть рекомендовано для широкого внедрения в клиническую практику в целях проведения популяционного скрининга пациентов любого пола и возраста, что позволит минимизировать проведение дорогостоящих лабораторных анализов.
3. Полученное и протестированное в работе ПО может быть рекомендовано для дифференциальной диагностики различных вариантов ЖДС, а полученные результаты могут являться основанием для принятия решения о направлении дальнейшего обследования и назначении или отказе от лечения препаратами железа вне зависимости от пола и возраста пациента.
4. Клиническое использование созданного интеллектуального предсказательного метода вне зависимости от выбранного паттерна анализа особенно оправдано в группах пациентов женского пола с микро-нормоцитарными анемиями.
5. Алгоритм не применим, если пациент после сдачи анализов (КАК, СРБ) и до применения данного алгоритма (прогноз ФС) получил то или иное лечение по поводу анемии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДЖ – абсолютный дефицит железа
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АОР – Ассоциация онкологов России
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АХБ – анемия хронических заболеваний
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГПН – глюкоза плазмы натощак
- ДЖ – дефицит железа
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖДС – железодефицитные синдромы
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЖ – избыток железа
- ИИ – искусственный интеллект
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ
- КАК – клинический анализ крови
- КНР – Китайская Народная Республика
- КНТ – коэффициент насыщения трансферрина
- КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
- ЛДЖ – латентный ДЖ
- ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность
- ММ – молекулярная масса
- МО – машинное обучение
- НГО – Национальное гематологическое общество
- НОНР – Научное Общество нефрологов России
- НОДГО – Национального общества детских гематологов и онкологов

ОДЖ – отсутствие ДЖ
ОДСН – острой декомпенсация сердечной недостаточности
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
ПО – программное обеспечение
РИ – референсный интервал
РКО – Российское кардиологическое общество
РОО – Российское общество онкогематологов
pТФ – растворимые рецепторы трансферрина
РФ – Российская Федерация
СЖ – сывороточное железо
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СППВР – системы поддержки принятия врачебных решений
СРБ – С-реактивный белок
США – Соединённые Штаты Америки
ФВ ЛЖ – сниженной фракцией выброса левого желудочка
ФДЖ – функциональный дефицит железа
ФС – ферритин сыворотки
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭПС – эритропоз-стимулирующие препараты
ЭС – экспертная система
ЭХЛА – иммуноэлектрохлориминесцентный анализ
%hуро – процент гипохромных эритроцитов
АССФ – Фонд Американского Колледжа Кардиологии
АНА – Американская Ассоциация Кардиологов
ANN – искусственная нейронная сеть
AUC ROC – площадь под ROC кривой

BAS% – относительное содержание базофилов
BCG – Руководство Британской Колумбии
Brown-Forsythe – тест Брауна-Форсайта
BSG – Британское общество гастроэнтерологов
CHr – среднее количество гемоглобина в ретикулоцитах
CV – коэффициент вариации
d – коэффициента Коэна
DGHO – Немецкое общество гематологии и онкологии
ECCO – Европейской организацией по борьбе с болезнью Крона и колитом
EOS% – относительное содержание эозинофилов
ERBP – Европейские рекомендации по наилучшей практике в нефрологии
ESC – Европейское кардиологическое общество
ESMO – Европейское общество терапевтической онкологии
Games-Howell – поправка Геймса-Хауэлла
HCT – гематокрит
HGB – гемоглобин
KDIGO – Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек
LYM – абсолютное содержание лимфоцитов
LYM% – относительное содержание лимфоцитов
MAE – средняя абсолютная ошибка
MAPE – средняя абсолютная ошибка в процентах
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV – средний объем эритроцитов
MedAE – медианная абсолютная ошибка
MON – абсолютное содержание моноцитов
MON% – относительное содержание моноцитов
MPV – средний объем тромбоцитов
MSE – среднеквадратичная ошибка

n – количество пациентов

NEU – абсолютное содержание нейтрофилов

NEU% – относительное содержание нейтрофилов

PLT – количество тромбоцитов

R^2 – коэффициент детерминации

RBC – количество эритроцитов

RDW – ширина распределения эритроцитов

RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему

RET-He – содержание гемоглобина в ретикулоцитах

RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки

r_s – коэффициент корреляции Спирмена

RUSSCO – организация «Российское общество клинической онкологии»

UK NICE – Британский Национальный центр клинических рекомендаций

WBC – количество лейкоцитов

Welsh ANOVA – метод анализа дисперсий Уэлша

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов А.А. Предварительная обработка данных для машинного обучения / А. А. Акимов, Д. Р. Валитов, А. И. Кубряк // Научное обозрение. Технические науки. - 2022. - № 2. - С. 26-31.
2. Андреичев Н.А. Анемия хронических заболеваний / Н. А. Андреичев, Л. В. Балеева // Российский медицинский журнал. - 2014. - Т. 20. - № 2. - С. 50-55.
3. Библиотека MedEdTech [Электронный ресурс]: электронная библиотека медицинских образовательных ресурсов. – Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/Anemiya_hb/
4. Бондарчук С.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема / С. В. Бондарчук, К. П. Головкин, Д. В. Овчинников // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40. - № 2. - С. 55–61.
5. Вавилова Т.В. Коррекция дефицита железа и фолиевой кислоты у женщин репродуктивного возраста / Т. В. Вавилова, В. А. Самоховец, Ю. И. Жиленкова // Профилактическая медицина. - 2024. - Т. 27. - № 2. - С. 86-91.
6. Вареха Н.В. Искусственный интеллект в лабораторной диагностике железодефицитной анемии (обзор литературы) / Н. В. Вареха, Н. И. Стуклов, Р. Р. Гимадиев, и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2025. - Т. 70. - № 2. - С. 102-107.
7. Всемирная организация здравоохранения. Анемия [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/anaemia#tab=tab_1.
8. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
9. ГОСТ Р 59921.8-2022 Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. — Москва: Стандартинформ, 2022. – 38 с.
10. Трухан Д.И. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта / Д. И. Трухан, Г. Л. Юренев, Н. А. Чусова. // Терапия. – 2019. - № 1. – С. 172-181.

11. Демихов В.Г. Патогенез и лечение анемий беременных. / В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. - М.: Практическая медицина, 2015. — 224 с.
12. Драпкина О.М. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» / О. М. Драпкина, А. И. Мартынов, А. П. Байда и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19. - № 5. - С. 236-241.
13. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. /Росстат. - М.: 2021. - 171 с.
14. Клинические рекомендации «Анемия при хронической болезни почек, 2024» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. — 48 с. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376977/
15. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП), 2024» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. — 32 с. – Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/2017/08/0001400756S/>
16. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность, 2024» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. — 236 с. – Режим доступа: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/2024_HSN.pdf
17. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия, 2021» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. - 43 с. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395073/
18. Кодекс этики применения искусственного интеллекта в сфере охраны здоровья. Версия 2.1 / утверждён Межведомственной рабочей группой при Минздраве России. — М.: Минздрав России, 2025. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_501066/
19. Ламоткин А.И. Искусственный интеллект: основные термины и понятия, применение в здравоохранении и клинической медицине / А. И. Ламоткин, Д.

- И. Корабельников, И. А. Ламоткин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2024. - Т. 17. - № 3. - С. 409-415.
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». — 2024. — С. 1–36. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2
21. Мызрова К.А. Искусственный интеллект: особенности применения в медицине / К. А. Мызрова, Э. А. Туганова, М. М. Хисматуллин, Г. М. Низамутдинова // Креативная экономика. - 2024. - №8. – С. 2121-2152.
22. Патент № 2842609 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/72, G01N 33/49. Способ прогнозирования дефицита железа у пациентов: заявл. 27.06.2024: опубл. 01.07.2025 / Н. В. Вареха, Н. И. Стуклов, Р. Р. Гимадиев [и др.]; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы".
23. Полетаева Н.Г. Классификация систем машинного обучения / Н.Г. Полетаева // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Физико-математические и технические науки. - 2020. - №1. - С. 5-22.
24. Полякова О.А. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике / О. А. Полякова, М. В. Клепикова, С. Н. Литвинова, и др. // Профилактическая медицина. - 2022. - Т. 25. - № 12. - С. 127–134.
25. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 апреля 2022 г. № 552 «Об утверждении особенностей обращения, включая особенности государственной регистрации, медицинских изделий в случае их дефектуры или неисправности» // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2022. — 21 с. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_413712/
26. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 июля 2023 г. № 1164 (ред. от 1 февраля 2025 г.) «Об установлении экспериментального

- правового режима в сфере цифровых инноваций и утверждении Программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций по направлению медицинской деятельности, в том числе с применением телемедицинских технологий и технологий сбора и обработки сведений о состоянии здоровья и диагнозах граждан» // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2023. — 28 с. - Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_452520/
27. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 декабря 2022 г. № 2276 (ред. от 11 декабря 2024 г.) «Об установлении экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций и утверждении Программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций по направлению медицинской деятельности с применением технологий сбора и обработки сведений о состоянии здоровья и диагнозов граждан в отношении реализации инициативы социально-экономического развития Российской Федерации «Персональные медицинские помощники» // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2022. — 42 с. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_434372/
28. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г. — 18 с. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-n-2580-r>
29. Рыбина О.В. Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта / О. В. Рыбина, В. Т. Сахин, А. В. Губкин, и др. // Клиническая медицина. - 2022. - Т. 100. - № 2–3. - С. 126–132.
30. Сарсания С.И. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии / С. И. Сарсания, А. Л. Тихомиров, Е. В. Ночевкин, К. С. Тускаев // Трудный пациент. - 2012. - № 2-3.

31. Сахин В.Т. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией / В. Т. Сахин, М. А. Григорьев, Е. В. Крюков, и др. // Онкогематология. - 2020. - Т. 15. - № 4. - С. 82–90.
32. Сахин В.Т. Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков, и др. // Онкогематология. - 2023. - Т. 18. - № 2. - С. 45–52.
33. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025623176 Российская Федерация. Набор обезличенных демографических и лабораторных данных пациентов для определения ферритина сыворотки: заявл. 10.07.2025: опубл. 31.07.2025 / Н. В. Вареха, Н. И. Стуклов, Р. Р. Гимадиев [и др.]; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
34. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. / А. В. Струтынский // Трудный пациент. - 2013. – Т. 11. - №12. – С. 38-42.
35. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения / Н. И. Стуклов // Клиническая медицина. - 2016. - Т. 94. - № 6. - С. 410–418.
36. Стуклов Н.И. Основные проблемы дефицита железа в России, возможные варианты решений / Н. И. Стуклов, И. Г. Басиладзе, Н. Д. Кислый // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 11. - С. 237-244.
37. Стуклов Н.И. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста / Н. И. Стуклов, М. С. Ковальчук, А. А. Гуркина, и др. // Клиническая медицина. - 2023. - Т. 101. - № 6. - С. 308-314.

38. Стуклов Н.И. Программа «Ферритин 2023» по изучению популяционных показателей ферритина сыворотки у женщин в Московской агломерации (2023–2024 гг.) / Н. И. Стуклов, М. С. Ковальчук, А. А. Гуркина, и др. // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* - 2024. - Т. 12. - № 3 (45). - С. 94–101.
39. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // *Клиническая медицина.* - 2013. - № 12. – С. 61-67.
40. Суслин С.А. Динамика общей заболеваемости и смертности взрослого населения от болезней системы кровообращения / С. А. Суслин, О. В. Кирьякова, Н. С. Измалков, и др. // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* - 2024. - № 4. - С. 156–171.
41. Сушинская Т.В. Анемия в онкологии / Т. В. Сушинская, Е. С. Ли, Н. И. Стуклов // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* - 2021. - Т. 10. - № 1. - С. 64-72.
42. Стуклов, Н.И. Учебник по гематологии / Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец, Н. Г. Тюрина. — М.: Практическая медицина, 2018. - 336 с.
43. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических болезней [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/Anemiya_hb/
44. Черныш Н.Ю. Лабораторные критерии диагностики анемического синдрома у лиц старшей возрастной группы / Н. Ю. Черныш, Н. Ю. Зенина // *Лабораторная служба.* - 2018. - Т. 7. - № 2. - С. 44-48.
45. Aigner E. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency / E. Aigner, A. Feldman, C. Datz // *Nutrients.* - 2014. - Vol. 6. - № 9. - P. 3587—3600.
46. Awaad A.S. Exploring CBC data for anemia diagnosis: A machine learning and ontology perspective / A. S. Awaad, Y. M. Elbarawy, H. Mancy, et al. // *BioMedInformatics.* - 2025. - Vol. 5. - № 3. - P. 35.
47. Ayyıldız H. Determination of the effect of red blood cell parameters in the discrimination of iron deficiency anemia and beta thalassemia via Neighborhood

- Component Analysis Feature Selection-Based machine learning / H. Ayyıldız, S.A. Tuncer // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. - 2020. - Vol. 196. - P. 103886.
48. Azarkhish I. Artificial intelligence models for predicting iron deficiency anemia and iron serum level based on accessible laboratory data / I. Azarkhish, M. R. Raoufy, S. Gharibzadeh // *Journal of Medical Systems*. - 2012. - Vol. 36 - № 3. - P. 2057—2061.
49. Beghé C. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature / C. Beghé, A. Wilson, W. B. Ershler // *The American Journal of Medicine*. - 2004. - Vol. 116. - № 7A. - P. 3S–10S.
50. Bellinger C. Multi-label classification of anemia patients / C. Bellinger, A. Amid, N. Japkowicz, et al. // 2015 IEEE 14th International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA), Miami, FL, USA. - 2015. - P. 825–830.
51. Bishnu P.D. Ferritin [Электронный ресурс] / P.D. Bishnu, D. Sridevi // *Medscape*. – 2025. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/2085454-overview?form=fpf>
52. Camaschella C. Iron deficiency / C. Camaschella // *Blood*. - 2019. - Vol. 133. - P. 30-39.
53. Camaschella C. Iron-deficiency anemia / C. Camaschella // *New England Journal of Medicine*. - 2015. - Vol. 372. - № 19. - P. 1832–1843.
54. Cappellini M.D. Iron deficiency anaemia revisited / M. D. Cappellini, K. M. Musallam, A. T. Taher // *Journal of Internal Medicine*. - 2019. - Vol. 287. - № 2. - P. 153-170.
55. Choy K.W. Assessment of Analytical Bias in Ferritin Assays and Impact on Functional Reference Limits / K. W. Choy, G. Sezgin, N. Wijeratne, et al. // *Pathology*. - 2022. - Vol. 54. - P. 302-307.
56. Čolić M. Analytical verification of the Dymind D7-CRP automated analyser / M. Čolić, B. Magdić, M. Kolundžić, et al. // *Biochemia Medica*. - 2023. - Vol. 33. - № 2. - P. 020704.

57. Cotter J. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review / J. Cotter, C. Baldaia, M. Ferreira, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2020. - Vol. 26. - № 45. - P. 7242–7257.
58. Cristancho L.C.Q. A decade of iron overload disorders and hemochromatosis: clinical and genetic findings from a specialized center in Colombia / L. C. Q. Cristancho, M. A. Urbano, H. A. Nati-Castillo, et al. // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. - 2024. - Vol. 11. - P. 1494527.
59. Das K. R. A brief review of tests for normality / K. R. Das, A. Imon // *American Journal of Theoretical and Applied Statistic*. - 2016. - Vol. 5.- № 1. - P. 5-12.
60. Dignass A. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions / A. Dignass, K. Farrag, J. Stein // *International Journal of Chronic Diseases*. - 2018. - P. 9394060.
61. Dogan S. Iron-deficiency anemia detection from hematology parameters by using decision trees / S. Dogan, I. Turkoglu // *International Journal of Science & Technology*. - 2008. - Vol. 3. - P. 85-92.
62. Emond M.J. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations / M. J. Emond, M. P. Bronner, T.H. Carlson, et al. // *Clinical Chemistry*. - 1999. - Vol. 45. - № 3. - P. 340-346.
63. Dignass A.U. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases / A. U. Dignass, C. Gasche, D. Bettenworth, et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2015. - Vol. 9 - № 3. - P. 211-222.
64. Feeding and nutrition of infants and young children: Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries [Электронный ресурс] / K. F. Michaelsen, et al. // — WHO Regional Publications, European Series, 87. — WHO, 2000, updated reprint 2003. - p. 296. - Режим доступа: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/4b0fe9d1-212d-4ca8-9531-05f8e773e72c/content>

65. Fletcher A. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children / A. Fletcher, A. Forbes, N. Svenson, et al. // *British Journal of Haematology*. - 2022. - Vol. 196. - № 3. - P. 523-529.
66. Fushiki T. Estimation of prediction error by using K-fold cross-validation / T. Fushiki // *Statistics and Computing*. - 2011. - Vol. 21. - № 2. - P. 137-146.
67. Garcia-Casal M.N. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis / M. N. Garcia-Casal, J. P. Peña-Rosas., E. Urrechaga, et al. // *PLoS One*. - 2018. - Vol. 13. - № 5. - P. e0196576.
68. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 / W.M. Gardner, C. Razo, T.A. McHugh, et al. // *The Lancet. Haematology*. - 2023. - Vol. 10. - P. e713–e734.
69. Girelli D. Modern approaches to the diagnosis and management of iron deficiency / D. Girelli, S. Ugolini, F. Busti, et al. // *Blood Transfusion*. - 2021. - Vol. 19. - № 3. - P. 224-236.
70. Gupta A. Determining a meaningful R-squared value in clinical medicine / A. Gupta, T. S. Stead, L. Ganti // *Academic Medicine & Surgery*. 2024. – P. 1-6.
71. Halfon P. Laboratory tests for investigating anemia: From an expert system to artificial intelligence / P. Halfon, G. Penaranda G., D. Ringwald, et al. // *Practical Laboratory Medicine*. - 2024. - Vol. 39. - P. e00357.
72. Harrison-Findik D.D. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases / D.D. Harrison-Findik // *World Journal of Hepatology*. - 2010. - Vol. 2. - № 8. - P. 302-310.
73. Hastka J. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? / J. Hastka, J.J. Lasserre, A. Schwarzbeck, et al. // *Clinical Chemistry*. - 1996. - Vol. 42. - № 5. - P. 718-724.
74. Houwen B. The use of inference strategies in the differential diagnosis of microcytic anemia / B. Houwen // *Blood Cells*. - 1989. - Vol. 15. - № 3. - P. 509-527.

75. International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. Summary of Measurand Harmonization Activities: Ferritin. - Режим доступа: <https://www.harmonization.net/measurands/>
76. Jacob R.A. Utility of serum ferritin as a measure of iron deficiency in normal males undergoing repetitive phlebotomy. / R.A. Jacob, H.H. Sandstead, L.M. Klevay, et al. // *Blood*. – 1980. – Vol.56. – P. 786-791.
77. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review / E. Joosten // *Geriatrics & Gerontology International*. - 2018. - Vol. 18. - № 3. - P. 373-379.
78. Ke G. LightGBM: A highly efficient gradient boosting decision tree / G. Ke, Q. Meng, T. Finley, et al.// *Advances in neural information processing systems*. - 2017. - Vol. 30. – P. 3149-3157.
79. Kesharwani P. Deciphering the role of hepcidin in iron metabolism and anemia management / P. Kesharwani, D. Dash, R.K. Koiri // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. - 2025. - Vol. 87. - P. 127591.
80. Kurstjens S. Automated prediction of low ferritin concentrations using a machine learning algorithm / S. Kurstjens, T. de Bel, A. van der Horst, et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. - 2022. - Vol. 60. - № 12. - P. 1921-1928.
81. Li X. Iron deficiency and overload in men and women of reproductive age, and pregnant women / X. Li, X. Duan, D. Tan, et al. // *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*. - 2023. - Vol. 118. - P. 108381
82. LightGBM documentation [Электронный ресурс]. - LightGBM. — Режим доступа: <https://lightgbm.readthedocs.io/>.
83. Lin Z. Performance evaluation of routine blood and C-reactive protein analysis using Mindray BC-7500 CRP auto hematology analyzer / Z. Lin, Q. Lin, P. Yu, et al. // *Annals of Translational Medicine*. - 2022. - Vol. 10. - № 10. - P. 588.
84. Lopez A. Iron deficiency anaemia / A. Lopez, P. Cacoub, I. C. Macdougall, et al. // *Lancet*. 2016. - Vol. 387. - № 10021. - P. 907-916.

85. Luo Y. Using Machine Learning to Predict Laboratory Test Results / Y. Luo, P. Szolovits, A. S. Dighe, et al. // American Journal of Clinical Pathology. - 2016. - Vol. 145. - № 6. - P. 778-788.
86. Ma G. Hematology analyzers and reagents / G. Ma // In Vitro Diagnostic Industry in China. — Singapore: Springer Nature Singapore. - 2023. - P. 381-399.
87. Mast A.E. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations / A.E. Mast, M.A. Blinder, A.M. Gronowski, et al. // Clinical Chemistry. - 1998. - Vol. 44. - № 1. - P. 45-51.
88. McDermott M. Using machine learning to develop smart reflex testing protocols / M. McDermott, A. S. Dighe, P. Szolovits, et al. // Journal of the American Medical Informatics Association. - 2023. - Vol. 31. - № 2. - P. 416-425.
89. Meissel K. Using Cliff's delta as a non-parametric effect size measure: an accessible web app and R tutorial / K. Meissel, E. S. Yao // Practical Assessment, Research, and Evaluation. - 2024. - Vol. 29. - № 1.
90. Mojumdar M.U. AnaDetect: An extensive dataset for advancing anemia detection, diagnostic methods, and predictive analytics in healthcare / M.U. Mojumdar, D. Sarker, M. Assaduzzaman, et al. // Data in Brief. - 2024. - Vol. 58. - P. 111195.
91. Moritz, P.A. linearly-convergent stochastic L-BFGS algorithm [Электронный ресурс] / P. Moritz, R. Nishihara, M. Jordan // arXiv. - 2015. - Режим доступа: <https://arxiv.org/abs/1508.02087>.
92. Nick T.G. Logistic regression / T. G. Nick, K. M. Campbell // Topics in biostatistics. - 2007. - P. 273-301.
93. O'Connor M.L. The diagnosis of microcytic anemia by a rule-based expert system using VP-Expert / M. L. O'Connor, T. McKinney // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. - 1989. - Vol. 113. - № 9. - P. 985-988.
94. Ohara T. Artificial intelligence supported anemia control system (AISACS) to prevent anemia in maintenance hemodialysis patients / T. Ohara, H. Ikeda, Y. Sugitani, et al. // International Journal of Medical Sciences. - 2021. - Vol. 18. - № 8. - P. 1831-1839.

95. Paterakis G.S. The performance characteristics of an expert system for the "on-line" assessment of thalassemia trait and iron deficiency — Micro Hema Screen / G. S. Paterakis, G. Terzoglou, E. Vasilioy // *Blood Cells*. - 1989. - Vol. 15. - № 3. - P. 541-560.
96. Peyrin-Biroulet L. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review / L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, P. Cacoub // *American Journal of Clinical Nutrition*. - 2015. - Vol. 102. - № 6. - P. 1585-1594.
97. Pullakhandam S. Classification and Explanation of Iron Deficiency Anemia from Complete Blood Count Data Using Machine Learning / S. Pullakhandam, S. McRoy // *BioMed Informatics*. - 2024. - Vol. 4. - № 1. - P. 661-672.
98. PyTorch [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pytorch.org/>
99. Quaglini S. ANEMIA: an expert consultation system / S. Quaglini, M. Stefanelli, G. Barosi, et al. // *Computers and Biomedical Research*. - 1986. - Vol. 19. - № 1. - P. 13-27.
100. Rifai, N. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6th ed. / N. Rifai, A.R. Horvath, C.T. Wittwer // - Elsevier, 2018. – P. 1826
101. Saputra D. C. E. A new artificial intelligence approach using extreme learning machine as the potentially effective model to predict and analyze the diagnosis of anemia / D. C. E. Saputra, K. Sunat, T. Ratnaningsih // *Healthcare*. - 2023. - Vol. 11. - № 5. - P. 697.
102. Schop A. Diagnostics in anaemia of chronic disease in general practice: a real-world retrospective cohort study / A. Schop, K. Stouten, R. van Houten // *BJGP Open*. - 2018. - Vol. 2. - № 3. – P. 1-9.
103. Semba R. D. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: The Women's Health and Aging Study I / R. D. Semba, M.O. Ricks, L. Ferrucci, et al. // *Aging Clinical and Experimental Research*. - 2007. - Vol. 19. - № 4. - P. 259-264.

104. Siira E. Mapping and Summarizing the Research on AI Systems for Automating Medical History Taking and Triage: Scoping Review / E. Siira, H. Johansson, J. Nygren // *Journal of Medical Internet Research*. - 2025. - Vol. 27. - P. e53741.
105. Swets J. A. Better decisions through science / J. A. Swets, R. M. Dawes, J. Monahan // *Scientific American*. - 2000. - Vol. 283. - № 4. - P. 82–87
106. Terzi E. A novel expert system for diagnosis of iron deficiency anemia / E. Terzi, B. Saribacak, F. Saglam, et al. // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. - 2022. - P. 7352096.
107. Theil E. C. Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants, and microorganisms / E. C. Theil // *Annual Review of Biochemistry*. - 1987. - Vol. 56. - № 1. - P. 289-315.
108. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. - 2011. - P. 114.
Режим доступа: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/ida_assessment_prevention_control.pdf
109. Vakhrushev A. LightAutoML: AutoML solution for a large financial services ecosystem [Электронный ресурс] / A. Vakhrushev, A. Ryzhkov, D. Simakov, et al. // *arXiv*. - 2021. – Режим доступа: <https://arxiv.org/abs/2109.01528>.
110. Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies / G. Weiss // *Seminars in Hematology*. - 2015. - Vol. 52. - P. 313-320.
111. Weiss G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz L. T. Goodnough // *Blood*. - 2019. - Vol. 133. - P. 40-50.
112. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. Goodnough // *New England Journal of Medicine*. - 2005. - Vol. 352. - № 10. - P. 1011-1023.
113. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. - Geneva: World Health Organization, 2020. – Режим доступа: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ccf25949-dfa7-4409-8b86-ade1a48dbd8f/content>.

114. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 6th ed. - Geneva: World Health Organization, 2019. – Режим доступа: https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2019.pdf
115. Yang Z Learning with multiclass AUC: Theory and algorithms / Z. Yang, Q. Xu, S. Member, et al. // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. - 2021. - Vol. 44. - № 11. - P. 7747-7763.
116. Yıldız T. K. Classifying anemia types using artificial learning methods / T. K. Yıldız, N. Yurtay, B. O neç // Engineering Science and Technology, an International Journal. - 2021. - Vol. 24. - P. 50-70.
117. Yilmaz A. A fuzzy expert system design for iron deficiency anemia / A.Yilmaz, M. Dagli, N. Allahverdi // Proceedings of the 2013 7th International Conference on Application of Information and Communication Technologies (AICT). - 2013. - P. 1-4. - Режим доступа: DOI: 10.1109/ICAICT.2013.6722707.
118. Yilmaz Z. Determination of women iron deficiency anemia using neural networks / Z. Yilmaz, M. R. Bozkurt // Journal of Medical Systems. - 2012. - Vol. 36. - № 5. - P. 2941-2945.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

1. Инструкция по использованию сервиса

«Ферритин по данным ОАК и СРБ»

Данный сервис предназначен для прогнозирования уровня ферритина на основе показателей общего анализа крови (ОАК) и С-реактивного белка (СРБ): <https://med.labhub.online/smarthub>. Это вспомогательный инструмент для врачей, а не метод самодиагностики.

Шаг 1: Выбор модели

В выпадающем меню «Выберите модель» поставьте выбор модели «Ферритин по данным ОАК и СРБ» для настройки алгоритма на расчет показателя ферритина (рис. 1).

Шаг 2: Заполнение полей

Необходимо ввести данные пациента из результатов лабораторных исследований. Все поля обязательны для заполнения.

1. Возраст (лет): Введите целое число (например, 45).
2. Пол: Выберите из выпадающего списка («Мужской» или «Женский»).
3. Показатели общего анализа крови (ОАК):
 - RDW-CV (%) - показатель ширины распределения эритроцитов по объему.
 - Лейкоциты ($10^9/л$) - общее количество лейкоцитов.

- Эритроциты ($10^{12}/л$) - общее количество эритроцитов.
- Гемоглобин (г/дл) - концентрация гемоглобина.
- Гематокрит (%) - отношение объема эритроцитов к общему объему крови, выраженное в процентах.
- MCV (фл) - средний объем эритроцита.
- MCH (пг) - среднее содержание гемоглобина в эритроците.
- MCHC (г/дл) - средняя концентрация гемоглобина в эритроците.
- Тромбоциты ($10^9/л$) - общее количество тромбоцитов.
- Лейкоцитарная формула (относительное содержание):
 - Нейтрофилы (%)
 - Эозинофилы (%)
 - Базофилы (%)
 - Лимфоциты (%)
 - Моноциты (%)
- СОЭ (мм/ч) - скорость оседания эритроцитов.
- СРБ (мг/л) - С-реактивный белок.

Важно: Вводите значения точно так, как они указаны в вашей бланке анализа, обращая внимание на единицы измерения (например, гемоглобин здесь в г/дл, а не в г/л).

Шаг 3: Запуск расчета

После того как все поля заполнены, нажмите кнопку «Проверить». Система обработает введенные данные с помощью алгоритма машинного обучения и отобразит прогнозируемый уровень ферритина.



Выберите модель для предсказания и заполните необходимые поля. Для каждой модели будут доступны только те поля, которые необходимы для предсказания.

Данный калькулятор не является медицинским изделием и не применим для постановки диагноза без консультации врача. Свидетельство о государственной регистрации патента № 2842609 «Способ прогнозирования дефицита железа у пациентов» Патентообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) (RU)

Выберите модель

Ферритин по данным ОАК и СРБ

Возраст (лет)

0

Пол

Выберите пол

RDW-CV (%)

0

Лейкоциты ($10^9/l$)

0

Эритроциты ($10^{12}/l$)

0

Гемоглобин (г/дл)

0

Гематокрит (%)

0

MCV (фл)

0

MCH (пг)

0

MCHC (г/дл)

0

Тромбоциты ($10^9/l$)

0

Нейтрофилы (%)

0

Эозинофилы (%)

0

Базофилы (%)

0

Лимфоциты (%)

0

Моноциты (%)

0

СОЭ (мм/ч)

0

СРБ (мг/л)

0

Проверить

Рисунок 1. Веб-сервис.

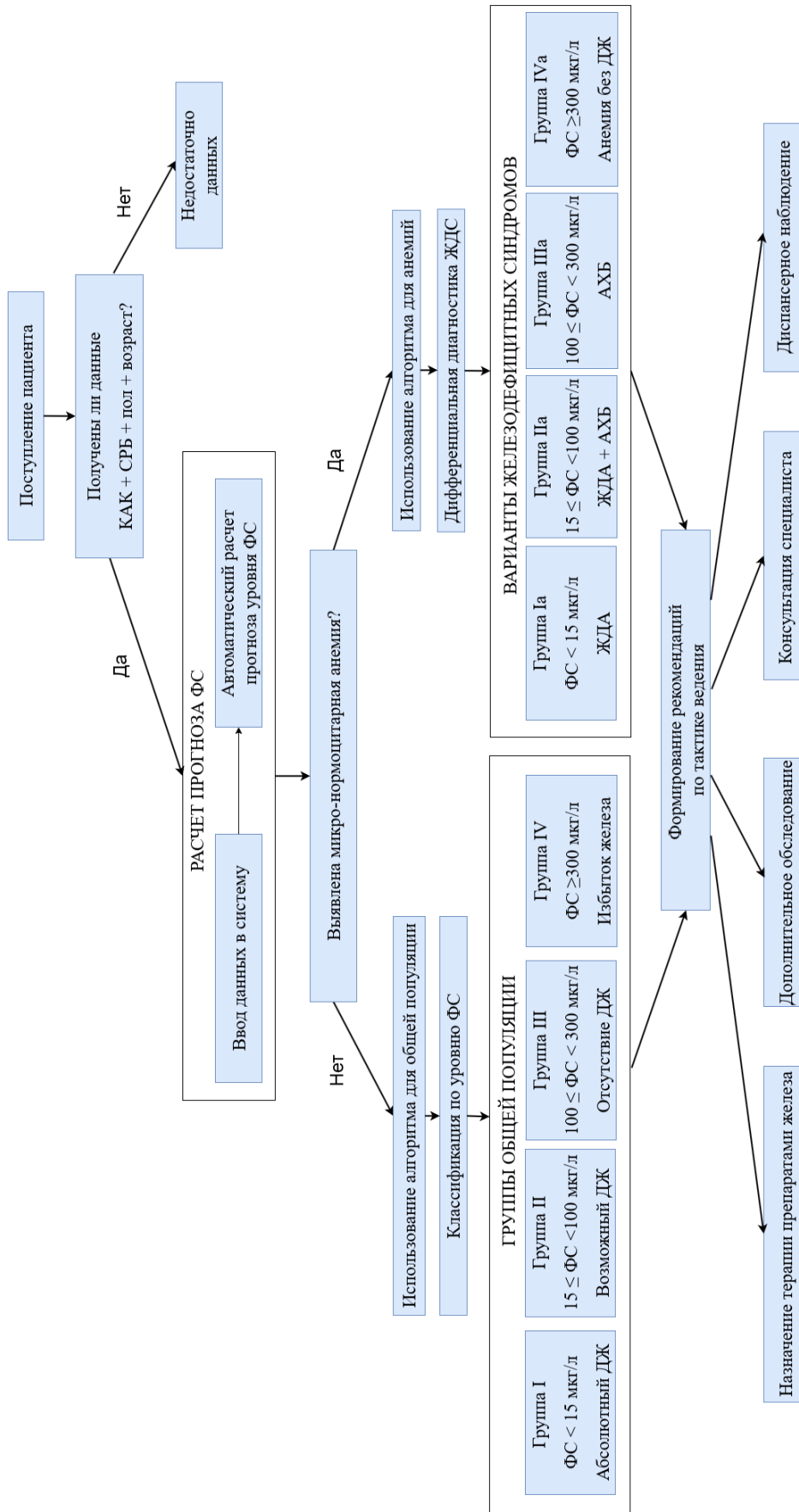


Рисунок 2. Схема алгоритма.

2. Алгоритм применения прогностической модели для диагностики железодефицитных синдромов

Объяснение к алгоритму (рис. 2):

1. Начало: пациенту выполняют обязательный минимум обследования — общий анализ крови (КАК), анализ на С-реактивный белок (СРБ) и демографические данные (пол, возраст).

2. Расчет прогноза: данные пациента автоматически вводятся в систему, которая на основе обученных алгоритмов машинного обучения рассчитывает прогнозируемый уровень ферритина сыворотки (ФС).

3. Ключевое ветвление: система определяет наличие или отсутствие микро-нормоцитарной анемии. Далее алгоритм работает по двум различным путям, используя ту модель, которая была оптимизирована для конкретной группы (общая популяция или пациенты с микро- и нормоцитарными анемиями).

4. Для общей популяции (без анемии):

Цель: Скрининг и раннее выявление нарушений метаболизма железа.

Классификация: На основе прогнозируемого ФС пациент распределяется в одну из четырех групп, соответствующих клиническим рекомендациям:

Группа I (ФС <15 мкг/л): Абсолютный дефицит железа (АДЖ)

Группа II ($15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л): Возможный дефицит железа (ДЖ), особенно при наличии воспаления

Группа III ($100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л): Отсутствие ДЖ (ОДЖ)

Группа IV (ФС ≥ 300 мкг/л): Избыток железа (ИЖ)

5. Для пациентов с анемией:

Цель: Проведение дифференциальной диагностики вариантов железодефицитных синдромов (ЖДС).

Классификация: На основе прогнозируемого ФС определяется тип анемии:

Группа Ia (ФС <15 мкг/л): Железодефицитная анемия (ЖДА)

Группа IIa ($15 \leq \text{ФС} < 100$ мкг/л): ЖДА + АХБ

Группа IIIa ($100 \leq \text{ФС} < 300$ мкг/л): Анемия хронических болезней (АХБ)

Группа IVa (ФС ≥ 300 мкг/л): Анемия без ДЖ

6. Формирование тактики ведения: в зависимости от пола и группы, в которую попал пациент, врач формирует конкретные рекомендации:

Для групп I и Ia: показание к назначению терапии препаратами железа для женщин и дообследованию с последующим назначением терапии для мужчин.

Для групп II и IIa: рекомендация к дообследованию для уточнения генеза нарушения и решение вопроса о необходимости терапии.

Для групп III и IIIa: диспансерное наблюдение или поиск иных причин анемии.

Для группы IV и IVa: важное предупреждение о противопоказании к назначению препаратов железа и, при необходимости, консультация гематолога.

Приложение 2

Патент «Способ прогнозирования дефицита железа у пациентов»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2842609

Способ прогнозирования дефицита железа у пациентов

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" (РУДН) (RU)*

Авторы: *Вареха Николай Вячеславович (RU), Стуклов Николай Игоревич (RU), Гимадиев Ринат Рашитович (RU), Варакина-Митрай Ксения Андреевна (RU), Щеголев Олег Борисович (RU)*

Заявка № 2024117745

Приоритет изобретения **27 июня 2024 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **01 июля 2025 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **27 июня 2044 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



