

Разработка метода дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней на основе демографических данных и результатов рутинных лабораторных исследований с использованием технологий машинного обучения

Н.В. Вареха¹, Н.И. Стуклов¹, К.В. Гордиенко², Р.Р. Гимадиев¹⁻³, О.Б. Щеголев³, С.Н. Кислая¹,
Е.В. Губина³, А.А. Гуркина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН»; Россия, 123007 Москва, Хорошевское шоссе, 76А;

³ООО «ЛабХаб»; Россия, 119002 Москва, Большой Власьевский пер., 14, стр. 1

Контакты: Николай Вячеславович Вареха niki2187@mail.ru

Введение. Изучение возможностей методов машинного обучения — раздела науки об искусственном интеллекте — актуально для разработки оптимальной скрининг-стратегии, определения групп риска, применения менее дорогостоящих и более доступных лабораторных тестов для оценки статуса железа в организме.

Цель исследования — подобрать подходящий алгоритм машинного обучения для прогнозирования уровня ферритина сыворотки (ФС) и оценить его применимость для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней.

Материалы и методы. Для создания модели использовали набор данных 9771 пациента с микро- и нормоцитарными анемиями. На основе демографических данных (пол и возраст), клинического анализа крови, содержания С-реактивного белка и известного уровня ФС разработаны регрессионная модель для расчета предполагаемой концентрации ФС у конкретного пациента и с использованием тех же параметров классификационная модель для определения группы уровня ФС, к которой относится пациент: I — <15 мкг/л; II — 15–100 мкг/л; III — 100–300 мкг/л; IV — ≥300 мкг/л.

Результаты. Полученная регрессионная модель обладает умеренной предиктивной способностью ($R^2 = 0,70$; медианная абсолютная ошибка 10,7 мкг/л), коэффициент корреляции между известным и прогнозируемым уровнем ФС составил $r = 0,85$ ($p < 0,05$). Классификационная модель обладает высокой диагностической точностью для разных клинических групп по уровню ФС (площадь под кривой ошибок составила 0,91; 0,79; 0,84; 0,90 и 0,96; 0,76; 0,71; 0,82 для пациентов со сниженным уровнем гемоглобина женского (<120 г/л) и мужского пола (<130 г/л) в группах I, II, III, IV соответственно).

Заключение. Прогнозирование содержания ФС с помощью разработанных моделей может использоваться в качестве точного и клинически значимого инструмента для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии (прогнозируемый ФС понижен (<100 мкг/л), содержание С-реактивного белка в норме) и анемии хронических болезней (прогнозируемый ФС в норме или повышен (>100 мкг/л), содержание С-реактивного белка повышено) в реальной врачебной практике.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, анемия хронических болезней, искусственный интеллект, машинное обучение, ферритин, С-реактивный белок

Для цитирования: Вареха Н.В., Стуклов Н.И., Гордиенко К.В. и др. Разработка метода дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней на основе демографических данных и результатов рутинных лабораторных исследований с использованием технологий машинного обучения. Онкогематология 2025; 20(1):171–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-171-181>

Development of a method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease based on demographic data and routine laboratory tests using machine learning technologies

N. V. Varekha¹, N. I. Stuklov¹, K. V. Gordienko², R. R. Gimadiev¹⁻³, O. B. Shchegolev³, S. N. Kislaya¹, E. V. Gubina³, A. A. Gurkina¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences; 76A Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007, Russia;

³LabHub LLC; Build. 1, 14 Bolshoy Vlasievsky Pereulok, Moscow 119002, Russia

Contacts: Nikolay Vyacheslavovich Varekha niki2187@mail.ru

Background. The study of machine learning methods, a branch of artificial intelligence science, is relevant for the development of optimal screening strategies, identification of risk groups, and application of less expensive and more accessible laboratory tests to assess the body iron status.

Aim. To select an appropriate artificial intelligence algorithm for predicting serum ferritin (SF) levels and to evaluate its applicability for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases.

Materials and methods. A dataset of 9771 patients with micro-normocytic anemia was used to create the model. On the basis of demographic data (gender and age), clinical blood count, C-reactive protein level and known SF level, a regression model was developed to calculate the expected SF concentration in a particular patient and, using the same parameters, a classification model to determine the SF level group to which the patient belongs: I – <15 µg/L; II – 15–100 µg/L; III – 100–300 µg/L; IV – ≥300 µg/L.

Results. As a result, the regression model has moderate predictive ability ($R^2 = 0.70$; median absolute error was 10.7 µg/L), the correlation coefficient between known and predicted SF level was $r = 0.854$ ($p < 0.05$). The obtained classification model has high diagnostic accuracy for different clinical groups according to the SF level (AUC ROC was 0.91; 0.79; 0.84; 0.90 and 0.96; 0.76; 0.71; 0.82 for patients with reduced hemoglobin levels in women (<120 g/L) and men (<130 g/L) in groups I, II, III, IV, respectively).

Conclusion. Prediction of SF level using the developed models can be used as an accurate and clinically relevant tool for differential diagnosis of iron deficiency anemia (predicted SF is decreased (<100 µg/L), C-reactive protein is normal) and anemia of chronic diseases (predicted SF is normal or increased (>100 µg/L), C-reactive protein is increased) in real medical practice.

Keywords: iron deficiency, iron-deficiency anemia, anemia of chronic diseases, artificial intelligence, machine learning, ferritin, C-reactive protein

For citation: Varekha N.V., Stuklov N.I., Gordienko K.V. et al. Development of a method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease based on demographic data and routine laboratory tests using machine learning technologies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):171–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-171-181>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения анемия характеризуется снижением уровня гемоглобина <130 г/л у лиц мужского и <120 г/л у лиц женского пола [1]. Железодефицитная анемия (ЖДА) — самый распространенный вид анемии, который связан с недостатком железа в организме человека. Анемия хронических болезней (АХБ) — 2-й по распространенности вид анемии, возникающий вследствие хронического воспаления, онкологических заболеваний. Оба этих варианта составляют подавляющее число анемий, протекают в условиях железодефицитного кроветворения, поэтому часто являются гипо- и нормохромными, микро- и нормоцитарными с низким сывороточным железом и коэффициентом насыщения трансферрина железом, что, с одной стороны, позволяет объединить их в единую группу железодефицитных синдромов (ЖДС), а с другой — усложняет дифференциальную диагностику между ними.

Основной метод дифференциальной диагностики — лабораторное определение уровня ферритина

сыворотки (ФС), который является низким или нормальным при ЖДА, нормальным или повышенным при АХБ [2]. Основная проблема при этом заключается в широком диапазоне референтных значений ФС (11,0–306,8 мкг/л), а также зависимости показателей обмена железа от степени и длительности воспаления, что требует в спорных случаях использования дополнительных клинических ориентиров (например, возраст, пол, поиск основной причины анемии) и лабораторных показателей, например скорость оседания эритроцитов и содержание С-реактивного белка (СРБ) [3]. Измерение других показателей, таких как уровень гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина, является дорогостоящим, менее доступным, нестандартизованным и нерешающим в дифференциальной диагностике различных вариантов ЖДС.

Таким образом, до сих пор проблема дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ, а соответственно и поиска причин этих анемий, не до конца решена в реальной врачебной практике, а использование только рутинных лабораторных методов не позволяет

с большой долей уверенности говорить о том или ином варианте ЖДС. При этом «золотым стандартом» до сих пор остается показатель ФС. Однако распределение между низким и высоким значениями сохраняется условным, а сам метод — трудоемкий, нестандартизованный (нет единого способа определения уровня ФС и общих референтных значений для разных лабораторий), не интерпретируемый без других клинических и лабораторных показателей, поэтому не может назначаться рутинно, что требует дополнительного обоснования, отдельного назначения, повторного вызова пациента и в совокупности глобально усложняет и удорожает диагностические мероприятия [4].

Современные вычислительные методы, такие как искусственный интеллект, дают хорошую возможность решить эту проблему благодаря учету нелинейных взаимосвязей и точной настройки между факторами риска и проявлением заболеваний. Методы машинного обучения (МО) позволяют создавать прогностические модели для комплексного подхода к оценке и дифференциальной диагностике микро- и нормоцитарных анемий на основании результатов рутинных методов исследования. По данным различных авторов, создаваемые таким способом модели превосходят существующие алгоритмы в точности оценки различных ЖДС [5–12].

Цель исследования — разработать модели для количественного и качественного прогнозирования уровня ФС на основе демографических данных (пол и возраст), клинического анализа крови, содержания СРБ и оценить их применимость для дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ.

Материалы и методы

База данных

Использовали обезличенную базу данных нескольких сетевых клиничко-диагностических лабораторий, состоящую из сведений о поле и возрасте пациентов, значений СРБ, известного уровня ФС и показателей клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, ширина распределения эритроцитов по объему, содержание тромбоцитов, относительное содержание нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов, скорость оседания эритроцитов. Каждый пациент представлен в базе 1 раз.

Критериями исключения из анализа являлись возраст до 18 лет, отсутствие анемии (по критериям Всемирной организации здравоохранения). С учетом того, что макроцитарные анемии имеют характерные лабораторные и клинические особенности и такие пациенты редко направляются на исследование обмена железа, для дифференциальной диагностики модель тестировали исключительно на пациентах с микро- и нормоцитарной анемией (при среднем объеме эритроцитов <100 фл).

Всего проанализировали 9771 запись: 7987 пациентов женского и 1784 мужского пола, медианный возраст на момент сбора образцов крови составлял 42 (32–59) года и 65 (55–76) лет соответственно.

Лабораторные исследования

Параметры клинического анализа крови измеряли на автоматических гематологических анализаторах Sysmex, Beckman Coulter, Mindray; скорость оседания эритроцитов определяли на анализаторах Alifax, DIESSE, Beckman Coulter; уровень ФС и СРБ — на иммунохимических и биохимических анализаторах Roche, Beckman Coulter, Abbott.

Алгоритмы машинного обучения

Для разработки моделей решали 2 основные задачи:

- 1) задача регрессии — создание прогностической модели абсолютного значения ФС на основе всех указанных показателей;
- 2) задача классификации — создание прогностической модели определения групп ЖДС на основе тех же показателей, где ЖДА — группы I (абсолютный дефицит железа) с уровнем ФС <15 мкг/л и II (возможный дефицит железа, особенно при наличии воспаления и онкологического заболевания) с уровнем ФС 15–100 мкг/л; АХБ — группы III (без дефицита железа) с уровнем ФС 100–300 мкг/л и IV (назначение железа не рекомендуется — возможный избыток железа) с уровнем ФС ≥300 мкг/л в отношении пола и возрастного диапазона, где дефицит железа является наиболее распространенной проблемой (до 45 лет для женщин репродуктивного возраста) [13–15].

Предобработанные результаты лабораторных измерений до построения моделей случайным образом разделили на обучающую и тестовую выборки в соотношении 4:1 (7816 и 1955 пациентов). Такое разбиение является стандартным подходом в МО. Обучающая выборка используется для обучения алгоритма, а тестовая — для измерения точности работы модели на новых данных (которые модель не получала в процессе обучения).

Для решения задач регрессии уровня ФС и классификации клинических групп пациентов по уровню ФС использовали фреймворк LightAutoML [16], позволяющий в автоматическом режиме оптимизировать гиперпараметры используемых алгоритмов и произвести их блендинг. В задаче регрессии использовали линейную регрессию и градиентный бустинг на решающих деревьях (GBDT). GBDT — ансамбль решающих алгоритмических деревьев, построенных последовательно таким образом, что каждое следующее уменьшает ошибку предыдущего. В задаче классификации использовали 2 алгоритма: логистическую регрессию и GBDT [17, 18]. Реализацию линейных моделей (линейная и логистическая регрессии) взяли из библиотеки Pytorch с использованием алгоритма линейной оптимизации L-BFGS [19]. Реализацию GBDT взяли

из библиотеки LightGBM. Обучение проводили с использованием кросс-валидации на 5 частях, т.е. обучающий набор данных случайным образом разбили на 5 равных частей для более верной оценки качества моделей и выбора оптимальных гиперпараметров [20]. В качестве метрик качества моделей использовали коэффициент детерминации (R^2) и площадь под ROC-кривой для задачи регрессии и классификации соответственно, при площади $\geq 0,7$ точность считали диагностически достоверной [21].

Статистический анализ

Описательную статистику выполнили для всей выборки до деления на обучающую и тестовую. Предварительно для каждого количественного признака проверили гипотезу о его соответствии нормальному распределению с помощью тестов Шапиро–Уилка и Д'Агостино–Пирсона [22]. Сравнение выделенных категориальными параметрами (пол, диапазоны уровня ФС) групп по количественным признакам выполнили 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 $> 0,33$ [23]. Для оценки статистической взаимосвязи между количественными переменными

использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_s) с тем же уровнем значимости и порогом практической значимости $|r_s| > 0,3$. Все статистические тесты выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8, размер эффекта рассчитывали отдельно.

Результаты

Описание данных

Собранный материал характеризовался дисбалансом классов: соотношение мужчин и женщин среди пациентов (1:4,48) отличалось от популяционного (1:1,15 на 1 января 2022 г.) (табл. 1) [24].

Статистическая связь целевого признака наиболее выражена ($p < 0,05$) для следующих используемых в работе показателей на общей выборке пациентов (рис. 1): возраст ($r_s = 0,41$), уровень СРБ (0,47), ширина распределения эритроцитов по объему ($-0,33$), уровень эритроцитов ($-0,40$), средний объем эритроцитов (0,53), среднее содержание гемоглобина в эритроците (0,54), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (0,38) — для лиц женского пола; содержание СРБ (0,44), средний объем эритроцитов (0,34), среднее содержание гемоглобина в эритроците (0,36) — для лиц мужского пола.

Выборка охарактеризована малым возрастным диапазоном для мужчин: медианный возраст каждой

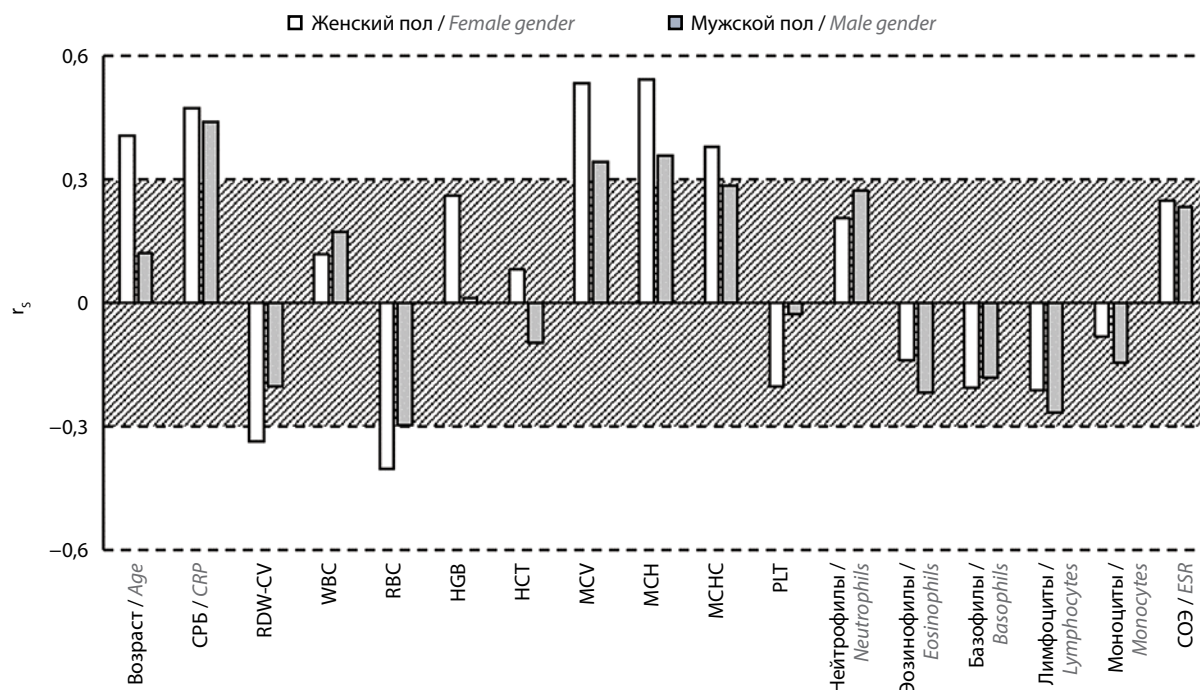


Рис. 1. Коэффициент корреляции уровня ферритина сыворотки с другими количественными параметрами. Темным выделена статистически незначимая область значений. СРБ — уровень С-реактивного белка; RDW-CV — ширина распределения эритроцитов по объему; WBC — уровень лейкоцитов; RBC — уровень эритроцитов; HGB — уровень гемоглобина; HCT — гематокрит; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; PLT — содержание тромбоцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов

Fig. 1. The correlation coefficient of serum ferritin level with other quantitative parameters. The statistically insignificant area of values is highlighted in dark. CRP — C-reactive protein level; RDW-CV — red blood cell distribution width by volume; WBC — white blood cell count; RBC — red blood cell count; HGB — hemoglobin level; HCT — hematocrit; MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin content; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT — platelet count; ESR — erythrocyte sedimentation rate

Таблица 1. Распределение пациентов по полу, группам уровня ферритина сыворотки

Table 1. Distribution of patients by gender, serum ferritin level groups

Группа Group	Число пациентов Patient number	
	Женщины (n = 7987 (81,7 %)) Women (n = 7987 (81.7 %))	Мужчины (n = 1784 (18,3 %)) Men (n = 1784 (18.3 %))
I (n = 3762 (38,5 %))	3606	156
II (n = 3227 (33 %))	2825	402
III (n = 1543 (15,8 %))	1012	531
IV (n = 1239 (12,7 %))	544	695

группы больше 58 лет. В то же время пациенты женского пола представлены шире (табл. 2).

Для СРБ половые различия не наблюдались. Данный показатель оказался важным при дифференцировании пациентов на 2 группы по уровню ФС: <100 мкг/л

и >100 мкг/л. Внутри каждого из указанных диапазонов (между группами I и II, III и IV) различий не выявлено.

По количеству эритроцитов I группа ФС статистически значимо отличалась от других групп для лиц женского пола и от III и IV — для мужского. Выраженных

Таблица 2. Характеристика демографических данных и лабораторных показателей в когорте пациентов с микро- и нормоцитарной анемией и выборках с различными диапазонами уровня ферритина сыворотки (ФС)

Table 2. Demographic data and laboratory parameters in a cohort of patients with micro- and normocytic anemia and samples with different ranges of serum ferritin level (SF)

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q ₁ –Q ₂) Median value (Q ₁ –Q ₂)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
Возраст, лет Age, years	Ж f	38 (30–46) ^{BC}	41 (32–60) ^{gD}	63 (49–73,3)	66 (55–77)
	М m	58 (45,8–67) ^{bc}	65 (54–74)	65 (59–80)	67 (56–78)
	Ж-М f-m	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 SF, µg/L	Ж f	7,44 (5,2–10,4) ^{ABC}	35,4 (22,2–57) ^{GD}	163 (127–217,5) ^E	492,5 (366,9–742,2)
	М m	8,47 (5,9–11,2) ^{ABC}	47,5 (29,0–74,4) ^{GD}	189 (139,5–241) ^E	563 (412–889,5)
	Ж-М f-m	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 CRP, mg/L	Ж f	1,09 (0,4–3,0) ^{BC}	2,58 (0,8–9,3) ^{gD}	10,47 (2,5–35,2)	28,61 (4,6–91,1)
	М m	1,72 (0,7–4,7) ^{bc}	3,63 (1,0–15,4) ^D	5,47 (1,7–23,4) ^e	27,86 (4,4–80,9)
	Ж-М f-m	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 Leukocytes, ×10 ⁹ /L	Ж f	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 m	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 f-m	p = 0; Δ = –0,16	p = 0,02; Δ = –0,07	p < 0,01; Δ = –0,1	p = 0,01; Δ = –0,09

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q ₁ –Q ₂) Median value (Q ₁ –Q ₂)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
Эритроциты, ×10 ¹² /л Erythrocytes, ×10 ¹² /L	Ж f	4,28 (4,0–4,6) ^{aBC}	4,03 (3,8–4,3) ^d	3,93 (3,7–4,2)	3,77 (3,4–4,0)
	М m	4,57 (4,2–4,9) ^{bC}	4,26 (4,0–4,6)	4,15 (3,8–4,4)	4,01 (3,6–4,3)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,28$	$p < 0,01; \Delta = -0,3$	$p < 0,01; \Delta = -0,29$	$p < 0,01; \Delta = -0,29$
HGB, г/л HGB, g/L	Ж f	109 (100–116) ^a	115 (110–118)	114 (107–118)	110 (100–116)
	М m	109 (90–122) ^{aB}	121 (109–126)	123 (115–128)	119 (107–125)
	Ж-М f-m	$p = 0,6; \Delta = -0,03$	$p < 0,01; \Delta = -0,32$	$p < 0,01; \Delta = -0,55$	$p < 0,01; \Delta = -0,42$
HCT, % HCT, %	Ж f	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 m	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 f-m	$p = 0,01; \Delta = -0,12$	$p < 0,01; \Delta = -0,36$	$p < 0,01; \Delta = -0,47$	$p < 0,01; \Delta = -0,36$
MCV, фл MCV, fl	Ж f	80,7 (74,9–85,5) ^{ABC}	87,8 (83,3–91,3)	88,9 (85,1–92,5)	90 (86,3–93,4)
	М m	75,9 (70,1–82,2) ^{ABC}	86,6 (81,9–91,2)	89,6 (85,9–93,8)	90,3 (86,1–94,1)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,29$	$p = 0,04; \Delta = 0,07$	$p = 0,01; \Delta = -0,08$	$p = 0,24; \Delta = -0,04$
MCH, пг MCH, pg	Ж f	25,2 (22,7–27,3) ^{ABC}	28,5 (26,5–30)	28,7 (27,4–30)	29,1 (27,9–30,3)
	М m	22,9 (19,9–25,9) ^{ABC}	27,9 (25,2–29,7) ^d	29,2 (27,8–30,7)	29,4 (28,1–30,5)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,3$	$p < 0,01; \Delta = 0,11$	$p < 0,01; \Delta = -0,14$	$p = 0,03; \Delta = -0,07$
MCHC, г/дл MCHC, g/dL	Ж f	31,3 (30–32,3) ^{abc}	32,4 (31,4–33,2)	32,3 (31,3–33,1)	32,3 (31,4–33,1)
	М m	30,4 (28,6–31,7) ^{aBC}	32 (30,9–32,7)	32,6 (31,7–33,4)	32,6 (31,7–33,4)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,27$	$p < 0,01; \Delta = 0,18$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p = 0,01; \Delta = -0,1$
RDW-CV, %	Ж f	15,8 (14,3–17,4) ^{ab}	14 (13,1–15,5)	14,1 (13,2–15,4)	14,5 (13,5–16)
	М m	17,9 (15,13–20) ^{aBC}	15,15 (13,7–17,7)	14,2 (13,4–15,2)	14,2 (13,4–15,9)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,31$	$p < 0,01; \Delta = -0,3$	$p = 0,24; \Delta = -0,04$	$p = 0,19; \Delta = 0,05$
PLT, ×10 ⁹ /л PLT, ×10 ⁹ /L	Ж f	290,5 (241–349)	257 (212–311)	258 (198–320)	264,5 (196,8–354,3)
	М m	294,5 (238,8–360,3) ^{ab}	237,5 (193–302,5)	238 (188–291)	251 (194–328)

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q_1-Q_2) Median value (Q_1-Q_2)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
PLT, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{L}$	Ж-М f-m	$p = 0,72; \Delta = -0,02$	$p < 0,01; \Delta = 0,13$	$p < 0,01; \Delta = 0,12$	$p = 0,11; \Delta = 0,06$
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	Ж f	56,4 (49,9–63,2) ^c	58,3 (50,6–66,7) ^d	61,65 (53,4–70,3)	67,75 (57,6–77,9)
	М m	58,6 (52,4–64,8) ^b	59,2 (52,0–66,8)	61,9 (54,4–69,5)	66,2 (58,5–75,1)
	Ж-М f-m	$p = 0,01; \Delta = -0,13$	$p = 0,33; \Delta = -0,03$	$p = 0,83; \Delta = -0,01$	$p = 0,13; \Delta = 0,05$
Эозинофилы, % Eosinophils, %	Ж f	1,9 (1,1–3)	1,8 (1–3)	1,4 (0,4–2,7)	1 (0,2–2,6)
	М m	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 f-m	$p = 0,06; \Delta = -0,09$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p < 0,01; \Delta = -0,16$	$p = 0,05; \Delta = -0,07$
Базофилы, % Basophils, %	Ж f	0,6 (0,4–0,9) ^b	0,5 (0,3–0,8)	0,4 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,7)
	М m	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 f-m	$p = 0,47; \Delta = 0,04$	$p = 0,04; \Delta = -0,07$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p = 0,03; \Delta = -0,07$
Моноциты, % Monocytes, %	Ж f	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 m	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 f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,22$	$p < 0,01; \Delta = -0,32$	$p < 0,01; \Delta = -0,18$	$p < 0,01; \Delta = -0,19$
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Ж f	31,9 (26–37,8) ^b	30,5 (23,2–37,3) ^d	27,1 (20,1–34,6)	22,1 (13,8–29,5)
	М m	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 f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,21$	$p < 0,01; \Delta = 0,15$	$p = 0,01; \Delta = 0,09$	$p = 0,84; \Delta = -0,01$
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	Ж f	13 (6–24) ^{b,c}	15 (6–30) ^d	27 (13–44)	36 (19–54)
	М m	14 (6,75–24,25) ^b	18 (9–33)	23 (9–36)	30 (14–51)
	Ж-М f-m	$p = 0,53; \Delta = -0,03$	$p = 0; \Delta = -0,1$	$p < 0,01; \Delta = 0,13$	$p = 0; \Delta = 0,11$

Примечание. А, В, С, G, D, E – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между парами групп I–II, I–III, I–IV, II–III, II–IV, III–IV соответственно при $|A| \geq 0,47$; a, b, c, g, d, e – то же при $|A| \geq 0,33$; ж – женский пол; м – мужской пол; СРБ – С-реактивный белок; HGB – уровень гемоглобина; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему; PLT – содержание тромбоцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Note. A, B, C, G, D, E – statistically significant differences ($p < 0.05$) between pairs of groups I–II, I–III, I–IV, II–III, II–IV, III–IV, respectively, with $|A| \geq 0.47$; a, b, c, g, d, e – the same for $|A| \geq 0.33$; f – female gender; m – male gender; CRP – C-reactive protein; HGB – hemoglobin level; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin content; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV – red blood cell distribution width by volume; PLT – platelet count; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

половых различий по данному показателю не выявлено.

Значения гематокрита выше для лиц мужского пола рассматриваемой выборки, но значимо только для групп II–IV.

Показатели среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, ширины распределения эритроцитов по объему, уровня тромбоцитов в той или иной степени позволяют дифференцировать I группу по содержанию ФС. Половых различий не отмечено.

Лейкоцитарная формула оказалась малоинформативной при выделении пациентов на группы по ФС: различались только группы I и IV по уровню нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов вне зависимости от пола.

Резюмируя, отметим, что практически все показатели способствуют явному разделению I и II–IV групп, небольшая часть позволяет выделить II группу ФС и только 1 показатель демонстрирует значимое различие между группами III и IV, но исключительно для мужчин, что, вероятно, определяет понижение качества модели для более высоких значений ФС.

Характеристики полученной регрессионной модели

На основе полученных данных на обучающей выборке с помощью МО разработана регрессионная модель, предназначенная для количественного определения прогнозируемого ФС на основе описанных выше демографических и лабораторных показателей уровня ФС у конкретного пациента: $R^2 = 0,70$; медианная абсолютная ошибка – 10,7 мкг/л; средняя абсолютная ошибка – 0,69 %; корень из среднеквадратичной ошибки – 171,9 мкг/л. Выявлена сильная корреляция известного уровня ФС с прогнозируемым ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Таблица 4. Параметры качества классификационной модели

Table 4. Quality parameters of the classification model

Показатель Parameter	I группа Group I		II группа Group II		III группа Group III		IV группа Group IV	
Пол Gender	ж f	м m	ж f	м m	ж f	м m	ж f	м m
AUC ROC (OvR)*	0,91	0,96	0,79	0,76	0,84	0,71	0,90	0,82
Чувствительность, % Sensitivity, %	82,3	46,2	68,6	46,7	26,9	49,1	29,6	71,4
Специфичность, % Specificity, %	81,7	99,4	73,4	84,7	95,0	78,6	98,1	74,6

*Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Здесь и в табл. 5: AUC ROC (OvR) – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest; ж – женский пол; м – мужской пол.

*Differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Note. Here and in table 5: AUC ROC (OvR) – area under the ROC-curve calculated using the One-vs-Rest method; f – female gender; m – male gender.

Таблица 3. Характеристики регрессионной модели в отношении диапазонов уровней ферритина сыворотки

Table 3. Regression model characteristics regarding serum ferritin ranges

Клиническая группа Clinical group	MedAE, мкг/л MedAE, µg/L	MAPE, %	RMSE, мкг/л RMSE, µg/L
I	3,4	0,85	12,1
II	14,5	0,62	42,8
III	73,9	0,54	109,6
IV	292,8	0,56	543,6

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

Note. MedAE – median absolute error; MAPE – mean absolute percentage error; RMSE – root mean square error.

Характеристики разработанной классификационной модели

Характеристики второй классификационной модели, разрабатываемой для наглядной оценки медианной абсолютной ошибки расчетного уровня ФС в разных клинических группах по уровню ФС, представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлены данные о диагностической точности классификационной модели в зависимости от пола пациентов в различных клинических группах по уровню ФС на тестовой выборке. Фактор возраста до и после 45 лет представлен в табл. 5.

Обсуждение

Разработка прогностических моделей содержания ФС в диагностике микро- и нормоцитарных анемий на основании демографических данных и результатов рутинных методов исследования может быть перспективна

Таблица 5. Параметры качества классификационной модели в различном возрастном диапазоне (до и после 45 лет)

Table 5. Quality parameters of the classification model in different age ranges (before and after 45 years)

Параметр Parameter	I группа Group I		II группа Group II		III группа Group III		IV группа Group IV	
Пол Gender	Ж f	М m	Ж f	М m	Ж f	М m	Ж f	М m
AUC ROC (OvR) ≤45 лет* AUC ROC (OvR) ≤45 years*	0,88	0,99	0,82	0,66	0,80	0,67	0,90	0,82
AUC ROC (OvR) >45 лет* AUC ROC (OvR) >45 years*	0,93	0,97	0,75	0,77	0,77	0,74	0,85	0,82

*Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

в клинической практике ввиду дороговизны и зачастую ограниченной доступности и точности интерпретации анализов, необходимых для проведения дифференциальной диагностики ЖДС [4]. Создание подходящих диагностических алгоритмов для дифференциации ЖДА и АХБ является актуальным, поскольку эти клинические группы преобладают в популяции и требуют различных терапевтических подходов [3].

Согласно результатам нашего исследования, регрессионная модель продемонстрировала удовлетворительную предсказательную способность расчета уровня ФС ($R^2 = 0,70$). Медианная абсолютная ошибка (медиана абсолютных разностей между известным (измеренным) и предсказанным значениями) составила 10,7 мкг/л на всем диапазоне измерения уровня ФС. Выявлена сильная корреляция известного уровня ФС с прогнозируемым ($r = 0,85$), что согласуется с данными Y. Luo и соавт. ($r = 0,73$) [7].

Классификационная модель показала высокую прогностическую точность определения уровня ФС в разных клинических группах и возрастных диапазонах у пациентов с микро- и нормоцитарной анемией. Медианная абсолютная ошибка составила 3,4 мкг/л для пациентов с уровнем ФС <15,0 мкг/л. Площадь под ROC-кривой составила 0,79–0,91 и 0,71–0,96 для пациентов женского и мужского пола; 0,80–0,90 и 0,66–0,99 для пациентов моложе 45 лет и 0,75–0,93 и 0,74–0,97 для пациентов старше 45 лет у лиц женского и мужского пола в разных клинических группах по уровню ФС соответственно. Впервые оценены параметры точности алгоритмов МО в разных популяциях пациентов с ЖДС, в том числе у женщин репродуктивного возраста.

Тем не менее необходимо учитывать несколько ограничений. Во-первых, алгоритмы могут быть использованы только для конкретной популяции (например, взрослые пациенты с анемией), для которой они были обучены и проверены. Во-вторых, при ре-

ализации алгоритмов МО следует учитывать новый Европейский регламент диагностики *in vitro*: классифицировать модели как медицинские изделия в зависимости от степени риска заболеваний, документировать и валидировать алгоритмы МО, управлять изменениями в МО, соблюдать этику и принципы защиты персональных данных, программного обеспечения. Кроме того, измерение ФС плохо гармонизировано, и для каждой лаборатории используются разные тест-системы и референтные интервалы.

С другой стороны, у исследования есть несколько ключевых сильных сторон. Во-первых, алгоритм МО разработан с использованием больших объемов данных. Во-вторых, разработанные модели обучены и протестированы с использованием наборов данных, полученных в лаборатории с применением различных гематологических, биохимических и иммунохимических анализаторов с разными аналитическими характеристиками (линейный диапазон, чувствительность и специфичность). Также возможно интегрировать эти алгоритмы непосредственно в медицинские и лабораторные информационные системы.

Заключение

Разработаны регрессионная и классификационная модели МО для предсказания количественного содержания ФС ($p < 0,05$) и дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ ($p < 0,05$) на основании демографических данных, клинического анализа крови и уровня СРБ. Полученные алгоритмы могут быть рекомендованы для использования в клинической практике ввиду высокой достоверности полученных результатов в разных возрастных и клинических группах.

Дальнейшая работа будет направлена на совершенствование разработанных моделей и их клиническую апробацию среди различных групп населения, что в конечном итоге будет способствовать внедрению персонализированного подхода к терапии в области гематологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. Geneva: World Health Organization, 2011. 6 p.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 Ministry of Health of Russia. Iron deficiency anemia. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 (In Russ.).
3. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации. Тихоокеанский медицинский журнал 2019;(1):33–7. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37 Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases — the key mechanisms of pathogenesis and the attempt of the classification. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2019;(1):33–7. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37
4. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. Am J Clin Nutr 2017;106(Suppl 6):1615S–9. DOI: 10.3945/ajcn.117.155895
5. Dogan S., Turkoglu I. Iron-deficiency anemia detection from hematology parameters by using decision trees. Int J Sci Technol 2008;3(1):85–92.
6. Azarkhish I., Raoufy M.R., Gharibzadeh S. Artificial intelligence models for predicting iron deficiency anemia and iron serum level based on accessible laboratory data. J Med Syst 2012;36(3):2057–61. DOI: 10.1007/s10916-011-9668-3
7. Luo Y., Szolovits P., Dighe A.S., Baron J.M. Using machine learning to predict laboratory test results. Am J Clin Pathol 2016;145(6):778–88. DOI: 10.1093/ajcp/aqw064
8. Pullakhandam S., McRoy S. Classification and explanation of iron deficiency anemia from complete blood count data using machine learning. BioMedInformatics 2024;4(1):661–72. DOI: 10.3390/biomedinformatics4010036
9. Yılmaz Z., Bozkurt M.R. Determination of women iron deficiency anemia using neural networks. J Med Syst 2012;36(5):2941–5. DOI: 10.1007/s10916-011-9772-4
10. Kurstjens S., de Bel T., van der Horst A. et al. Automated prediction of low ferritin concentrations using a machine learning algorithm. Clin Chem Lab Med 2022;60(12):1921–8. DOI: 10.1515/ccml-2021-1194
11. Terzi E., Sarbacak B., Sağlam F., Cengiz M.A. A novel expert system for diagnosis of iron deficiency anemia. Comput Math Methods Med 2022;2022:7352096. DOI: 10.1155/2022/7352096
12. McDermott M., Dighe A.S., Szolovits P. et al. Using machine learning to develop smart reflex testing protocols. J Am Med Inform Assoc 2023;31(2):416–25. DOI: 10.1093/jamia/ocad187
13. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020.
14. Schop A., Stouten K., van Houten R. et al. Diagnostics in anaemia of chronic disease in general practice: a real-world retrospective cohort study. BJGP Open 2018;2(3):bjgpopen18X101597. DOI: 10.3399/bjgpopen18x101597
15. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352(10):1011–23. DOI: 10.1056/NEJMr041809
16. Vakhrushev A., Ryzhkov A., Savchenko M. et al. LightAutoML: AutoML solution for a large financial services ecosystem. arXiv 2021;2109.01528. DOI: 10.48550/arXiv.2109.01528
17. Nick T.G., Campbell K.M. Logistic regression. Methods Mol Biol 2007;404:273–301. DOI: 10.1007/978-1-59745-530-5_14
18. Ke G., Meng Q., Finley T. et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. Advances in neural information processing systems 2017;30:3149–57.
19. Moritz P., Nishihara R., Jordan M. A linearly-convergent stochastic L-BFGS algorithm. Artificial Intelligence and Statistics 2016;249–58.
20. Fushiki T. Estimation of prediction error by using K-fold cross-validation. Statistics and Computing 2011;21:137–46. DOI: 10.1007/s11222-009-9153-8
21. Swets J.A., Dawes R.M., Monahan J. Better decisions through science. Sci Am 2000;283(4):82–7. DOI: 10.1038/scientificamerican1000-82
22. Das K.R., Imon A. A brief review of tests for normality. Am J Theor Appl Stat 2016;5(1):5–12. DOI: 10.11648/j.ajtas.20160501.12
23. Meissel K., Yao E.S. Using Cliff's delta as a non-parametric effect size measure: an accessible web app and R tutorial. Practical Assessment, Research, and Evaluation 2024;29(1). DOI: 10.7275/pare.1977
24. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. 2021. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (дата обращения 23.04.2022). Federal State Statistics Service. Population of the Russian Federation by gender and age by January 1, 2021. 2021. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (accessed 23.04.2022).

Вклад авторов

Н.В. Вареха: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание текста статьи;
Н.И. Стуклов: разработка концепции и дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи;
К.В. Гордиенко: статистическая обработка данных;
Р.Р. Гимадиев: предоставление материалов исследования, написание текста статьи;
О.Б. Щеголев: создание алгоритмов машинного обучения;
С.Н. Кислая, Е.В. Губина, А.А. Гуркина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

N.V. Varkha: concept and design development, data interpretation, article writing;
N.I. Stuklov: concept and design development, article writing, final article approval;
K.V. Gordienko: statistical analysis;
R.R. Gimadiev: providing research materials, article writing;
O.B. Shchegolev: creation of machine learning algorithms;
S.N. Kislaya, E.V. Gubina, A.A. Gurkina: review of publications on the article topic, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Вареха / N.V. Varkha: <https://orcid.org/0009-0004-0969-6144>
Н.И. Стуклов / N.I. Stuklov: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>
К.В. Гордиенко / K.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-5381-1013>

Р.Р. Гимадиев / R.R. Gimadiev: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3317>
О.Б. Щеголев / O.B. Shchegolev: <https://orcid.org/0000-0002-3493-1415>
С.Н. Кислая / S.N. Kislaya: <https://orcid.org/0000-0002-2523-5944>
Е.В. Губина / E.V. Gubina: <https://orcid.org/0009-0004-7507-8205>
А.А. Гуркина / A.A. Gurkina: <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Обезличенная выгрузка данных получена из лабораторной информационной системы медицинских лабораторий.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the ethical committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Anonymized data was obtained from the medical laboratory information system.