

УДК [616.98:578.828]-06:616.155.194-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>

Современные возможности дифференциальной диагностики различных типов анемий у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², С.П. Казаков^{3,4}, А.В. Сотников², А.В. Гордиенко², Н.И. Гуляев^{1, 5, 6}, О.А. Рукавицын³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского, Красногорск, Россия;

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

⁵ Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Москва, Россия;

⁶ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обосновывается разработка диагностического алгоритма, позволяющего проводить дифференциальную диагностику анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека. В описательное исследование одновременного среза включены 125 больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека, из них 101 с диагностированным анемическим синдромом и 24 без него (контрольная группа). Пациенты, страдающие анемией, разделены на три группы: 1-я группа — анемия хронических заболеваний, 2-я группа — сочетание анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии, 3-я группа — железодефицитная анемия. У всех пациентов при поступлении определяли количество эритроцитов, концентрации гемоглобина, интерлейкина 6, 10, 1β, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли альфа, ферритина, С-реактивного белка, трансферрина, гепсидина и растворимого рецептора трансферрина. Расчет математической модели для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии проводили с помощью дискриминантного анализа с последующим получением канонической линейной дискриминантной функции. Также с помощью канонического анализа получены координаты центроидов: для анемии хронических заболеваний это 2,86 усл. ед., а для железодефицитной анемии — 2,54 усл. ед. Пациента с рассчитанной канонической линейной дискриминантной функцией следует отнести к группе анемии хронических заболеваний или железодефицитной анемии по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду. Полученная математическая модель обладает 88,8 % чувствительностью и 100 % специфичностью. В качестве самостоятельных лабораторных маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии, предлагается также использование концентрации интерлейкина 6 и ферритина. Полученная по результатам расчетов каноническая линейная дискриминантная функция, а также уровни интерлейкина 6 и ферритина крови обладают высокой диагностической значимостью для верификации анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека. Их использование позволяет уже на этапе первичного контакта врача с больным определить тип сформировавшейся анемии.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний; больные, инфицированные вирусом иммунодефицита человека; дифференциальная диагностика анемий; железодефицитная анемия; интерлейкин 6; ферритин; каноническая линейная дискриминантная функция.

Как цитировать

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Гуляев Н.И., Рукавицын О.А. Современные возможности дифференциальной диагностики различных типов анемий у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 4. С. 513–522. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>

Рукопись получена: 13.06.2024

Рукопись одобрена: 12.08.2024

Опубликована: 22.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>

Modern differential diagnosis of various types of anemia in patients with HIV-associated disease

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², S.P. Kazakov^{3, 4}, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko², N.I. Gulyaev^{1, 5, 6}, O.A. Rukavitsyn³

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia;

⁵ Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Moscow, Russia;

⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

This article substantiates the development of a diagnostic algorithm to differentiate between anemia of chronic disease (ACD) and iron deficiency anemia (IDA) in patients with HIV-associated disease. A cross-sectional descriptive study included 125 patients with HIV-associated disease, 101 of whom had anemia syndrome and 24 were without it (control group). Patients with anemia were divided into three groups: Group 1 with ACD only, Group 2 with ACD and IDA, and Group 3 with IDA only. Upon admission, all patients underwent assessments for red blood cell count, hemoglobin, IL-6, IL-10, and IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , ferritin, C-reactive protein, transferrin, hepcidin, and soluble transferrin receptor levels. Discriminant analysis followed by obtaining a canonical linear discriminant function was used to calculate a mathematical model for the differential diagnosis of ACD and IDA. Canonical analysis was also used to obtain centroids for ACD (2.86 arbitrary units) and IDA (2.54 arbitrary units). A patient with a calculated canonical linear discriminant function was to be assigned to the group of ACD or IDA based on the minimal distance to the corresponding centroid. The resulting mathematical model has 88.8% sensitivity and 100% specificity. The use of IL-6 and ferritin concentrations is also proposed as independent laboratory markers for the differential diagnosis of ACD and IDA. The canonical linear discriminant function obtained from the calculations, along with the levels of IL-6 and ferritin in the blood, have high diagnostic value for verifying ACD and IDA in patients with HIV-related disease. Their use enables the determination of the type of anemia during the initial contact between the physician and the patient.

Keywords: anemia of chronic disease; HIV-infected patients; differential diagnosis of anemia; iron deficiency anemia; interleukin 6; ferritin; canonical linear discriminant function.

To cite this article

Sakhin VT, Kryukov EV, Kazakov SP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Gulyaev NI, Rukavitsyn OA. Modern differential diagnosis of various types of anemia in patients with HIV-associated disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(4):513–522. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>

Received: 13.06.2024

Accepted: 12.08.2024

Published: 22.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816;brmma633445>

人类免疫缺陷病毒导致疾病的患者不同类型贫血症鉴别诊断的当代可能性

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², S.P. Kazakov^{3, 4}, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko²,
N.I. Gulyaev^{1, 5, 6}, O.A. Rukavitsyn³

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia;

⁵ Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Moscow, Russia;

⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

摘要

通过制定诊断算法，可以对人类免疫缺陷病毒引起的患者的慢性病性贫血和缺铁性贫血进行鉴别诊断，这一点正在得到证实。125位人类免疫缺陷病毒患者接受了描述性横断面研究，其中101人被确诊为贫血综合征，24人未确诊（对照组）。贫血患者分为三组：第1组 — 慢性病性贫血；第2组 — 慢性病性贫血和缺铁性贫血；第3组 — 缺铁性贫血。所有患者在入院时均测定了红细胞数量、血红蛋白、白细胞介素-6、10、1 β 、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子 α 、铁蛋白、C-反应蛋白、转铁蛋白、铁调素和可溶性转铁蛋白受体的浓度。使用判别分析法计算慢性病性贫血和缺铁性贫血的鉴别诊断数学模型，然后获得典型线性判别函数。同时，通过规范分析获得的中心点坐标：慢性病贫血为2.86个单位，缺铁性贫血为2.54个单位。根据计算出的典型线性判别函数，患者应根据与相应中心点的最小距离被归入慢性病性贫血或缺铁性贫血组。该数学模型的灵敏度为88.8%，特异度为100%。此外，还建议使用白细胞介素-6和铁蛋白浓度作为鉴别诊断慢性病性贫血和缺铁性贫血独立的实验室标志物。根据计算结果得出的典型线性判别函数，以及白细胞介素-6和血液铁蛋白的水平，对于验证慢性病性贫血和人类免疫缺陷病毒引起的缺铁性贫血患者具有很高的诊断意义。使用它们可以在医患初次接触阶段就确定贫血的形成类型。

关键词：慢性病性贫血；人类免疫缺陷病毒感染者；贫血的鉴别诊断；缺铁性贫血；白细胞介素-6；铁蛋白；典型线性判别函数。

引用本文

Sakhin VT, Kryukov EV, Kazakov SP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Gulyaev NI, Rukavitsyn OA. 人类免疫缺陷病毒导致疾病的患者不同类型贫血症鉴别诊断的当代可能性. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(4):513–522. DOI: <https://doi.org/10.17816;brmma633445>

收稿： 13.06.2024

录用： 12.08.2024

发表： 22.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), по-прежнему остается основной причиной инфекционной летальности и одной из важных проблем для системы здравоохранения. Синдром приобретенного иммунодефицита как терминальная стадия заболевания, вызванного ВИЧ, с 1992 г. был основной причиной смерти людей в Соединенных Штатах Америки (США) в возрасте от 25 до 44 лет [1]. По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу¹, до 39 млн человек во всем мире страдают ВИЧ-инфекцией. Инфекция сопровождается медленным, но прогрессирующими поражением иммунной системы с развитием дистрофических и аутоиммунных процессов, приводящих к осложнениям со стороны различных органов и систем. Течение заболевания даже на фоне проводимой этиотропной терапии часто осложняется развитием анемического синдрома различной природы [2–4]. Анемия ассоциируется с увеличением частоты тяжелых форм заболевания, а также неблагоприятных клинических исходов [3, 5]. У ВИЧ-инфицированных пациентов возможно развитие разных типов анемий, отличающихся по патогенезу и тактике лечения [6]. На первом месте по частоте развития находится анемия хронических заболеваний (АХЗ), развивающаяся у 60 % больных. На втором месте по распространенности находится железодефицитная анемия (ЖДА), регистрирующаяся в зависимости от популяции и наличия сопутствующих заболеваний у 20–40 % пациентов [3, 6, 7]. Несмотря на выявляемый при обоих типах анемии дефицит железа, причины его формирования различны, что определяет разные подходы к его коррекции [6, 8–10]. Последнее диктует необходимость точной диагностики причины развития анемического синдрома у конкретного больного. В связи с этим увеличивается число работ, в которых исследуется возможность применения различных маркеров или диагностических алгоритмов для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у ВИЧ-инфицированных больных. Часть этих исследований посвящена возможности применения воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), а также других, менее распространенных в повседневной клинической практике показателей клинического, биохимического и иммунологического анализов крови [7, 11, 12]. На сегодняшний день не найдено оптимального показателя для эффективной диагностики разных типов анемий у ВИЧ-инфицированных пациентов [13, 14]. Все перечисленные выше факты определяют высокую актуальность настоящего исследования.

¹ Путь к победе над СПИДом: Доклад ЮНЭЙДС О Глобальной Эпидемии СПИДа 2023. Женева: Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу; 2023. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Цель исследования — разработать диагностический алгоритм, позволяющий проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, для своевременного подбора оптимальной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено двуцентровое исследование одномоментного среза 125 пациентов, в возрасте от 18 до 54 лет, страдающих ВИЧ-инфекцией, подтвержденной лабораторно (иммуноферментный анализ и иммунный блоттинг), из которых 101 с диагностированным анемическим синдромом и 24 без него (имели нормальные показатели красной крови). В качестве критериев исключения из исследования использованы: большие оперативные вмешательства в предшествующий месяц; лабораторные и/или клинические признаки большого или малого кровотечения; прием препаратов железа и/или витаминов С, D, В₁₂, а также антиретровирусных препаратов, влияющих на эритропоэз (зидовудин), в предшествующий месяц; наличие злокачественного новообразования или ревматического заболевания; туберкулез (легочный или внелегочный), вирусные гепатиты В и С, другие активные инфекционные заболевания.

Исследования проводились с 2017 по 2021 г. в Инфекционном центре 1586-го военного клинического госпиталя (г. Подольск Московской области) и Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (г. Санкт-Петербург). Всем больным при поступлении в стационар в утренние часы натощак выполняли забор крови из кубитальной вены для клинического (определение показателей красной крови), биохимического (определение ферритина, СРБ, трансферрина, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), а также растворимого рецептора трансферрина (soluble transferrin receptor — sTfR) и гепцидина) и иммунологического (определение цитокинов) анализов крови.

Концентрацию гемоглобина определяли на анализаторе «XS-500i» фирмы «Sysmex» (Япония), ферритина и СРБ — на анализаторе «Olympus Au 480» фирмы «Beckman Coulter» (США), трансферрина — на анализаторе «Siemens Admia 1200» фирмы «Diamond Diagnostics» (США), sTfR — на анализаторе «Access» фирмы «Beckman Coulter» (США), гепцидина — на анализаторе «Charity» производства «Пробанаучприбор» (Россия). Концентрации ИЛ-6, -10 и -1β, интерферона-гамма (ИФН-γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) определяли иммуноферментным методом с помощью аппарата «Stat Fax 2100» фирмы «Awareness Technology Inc.» (США).

После определения концентраций ферритина и СРБ, уровня КНТ и уточнения типа анемии в соответствии с критериями S. Van Santen and M. Worwood [15, 16] все пациенты, страдающие анемическим синдромом, были разделены на 3 группы: 1-я группа — АХЗ (КНТ — 16,9 [10,2–23,1] %,

ферритин — 638,7 [326–861] нг/мл, СРБ — 54,5 [4,8–103,3] мг/л), 2-я группа — сочетание АХЗ и ЖДА (КНТ — 13,2 [9,8–14] %, ферритин — 156,2 [123–235] нг/мл, СРБ — 5,9 [0,5–8,2] мг/л), 3-я группа — ЖДА (КНТ — 11,1 [4,7–13,7] %, ферритин — 29 [4,2–38,9] нг/мл, СРБ — 2,9 [0,4–1,6] мг/л).

В 1-ю группу включены 36 пациентов (19 мужчин и 17 женщин, средний возраст 41,7 [29,9–53,5] года). У 3 пациентов установлена 2Б стадия ВИЧ-инфекции, у 21 — 4А стадия, у 12 — 4В стадия заболевания. В этой группе только 21 пациенту проводили антиретровирусную терапию (АРВТ), 12 АРВТ не проводили и еще 3 пациентам диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые. Число CD4⁺-клеток в группе составило 37,2 [6–61] клеток в 1 мкл крови (кл/мкл).

Во 2-ю группу включены 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст 41,2 [31,2–51,2] лет). У 3 пациентов диагностирована 3 стадия заболевания, у 21 — 4А стадия, у 6 — 4Б стадия ВИЧ-инфекции. АРВТ проведена 18 пациентам, 12 ее не получили. Среднее число CD4⁺-клеток в группе составило 295,8 [51–491] кл/мкл.

В 3-ю группу включены 35 пациентов (18 мужчин и 17 женщин, средний возраст 35,4 [28,3–42,5] лет). У 9 пациентов диагностирована 3 стадия ВИЧ-инфекции, у 21 — 4А стадия, у 5 — 4Б стадия заболевания. АРВТ проведена 17 пациентам, 13 ее не получили. Среднее число CD4⁺-клеток в этой группе пациентов составило 406,5 [176–542] кл/мкл.

В контрольную группу (КГ) включены 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин, средний возраст 37,6 [30,2–44,9] года). По 3 человека в группе имели 2Б и 4А стадию заболевания и 18 человек — 3 стадию ВИЧ-инфекции. Среднее число CD4⁺-клеток в этой группе больных составило 608 [369–836] кл/мкл. Диагноз ВИЧ-инфекции и определение стадии заболевания устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России².

С целью создания математической модели, обладающей высокой диагностической значимостью для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, использовали дискриминантный анализ, который проводили в 2 этапа. На 1-м этапе отбирали наиболее информативные для модели переменные. На 2-м — рассчитывали каноническую линейную дискриминантную функцию (КЛДФ), позволяющую с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА. Дополнительно для КЛДФ рассчитывали F-критерий Фишера, p-критерий и коэффициенты канонической корреляции R (центроиды). Диагностическую значимость итоговой КЛДФ и других показателей определяли методом так называемой рабочей характеристики приемника (receiver

operating characteristic — ROC-анализа) с расчетом площади под кривой (area under curve — AUC). У показателей с высоким значением AUC после проведения ROC-анализа рассчитывали точки отсечения (cut-off) для определения границ их значений, позволяющих диагностировать у пациента АХЗ или ЖДА.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программах SPSS 21 и StatSoft Statistica 10 [17]. Все определяемые показатели представлены в виде медианы (M_e) и межквартильного интервала [$LQ-UQ$], полученных методами описательной статистики. Различия между группами определяли непараметрическим методом Краскела – Уоллиса при значении $p < 0,05$.

Исследование одобрено комитетом по этике Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко (протокол № 225 от 26.02.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация гемоглобина в группах больных, страдающих анемическим синдромом, оказалась меньшей, чем в КГ. При этом в 1-й группе количество эритроцитов было значимо ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. Концентрация ферритина и СРБ в 1-й группе, наоборот, была выше, чем в остальных группах. Вместе с тем в 3-й группе больных она оказалась значимо ниже, чем в остальных ($p < 0,05$). В то же время между 2-й и КГ различий в концентрациях этих показателей не получено. Во всех группах концентрация трансферрина была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в КГ. В сравнении с данными 2-й и 3-й групп пациентов самая низкая концентрация трансферрина оказалась в 1-й группе ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах уровни трансферрина были сопоставимы. У пациентов 1-й группы концентрация гепцидина оказалась сопоставимой с КГ. Наиболее низкая секреция гепцидина зарегистрирована в 3-й группе, а во 2-й группе она была меньшей, чем в 1-й, и большей, чем в 3-й группе больных ($p < 0,05$). Концентрация sTfR в 3-й группе пациентов была максимальной. При этом между 1-й, 2-й и КГ различий в концентрациях sTfR не обнаружено (табл. 1).

В 1-й группе пациентов концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 превышала значения в других группах ($p < 0,05$). Менее выраженный уровень концентрации ИЛ-6, превышающий КГ, наблюдался во 2-й и 3-й группах больных. Во 2-й группе пациентов концентрация ИЛ-10 оказалась большей, чем в 3-й и КГ, где получены сопоставимые по значениям уровни этого цитокина. Концентрация ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ в 1-й и 2-й группах пациентов оказалась сопоставимой и больше, чем в 3-й и КГ ($p < 0,05$). В 3-й и КГ пациентов зарегистрированы сопоставимые концентрации этих цитокинов (табл. 2).

Выявлено, что наиболее информативными переменными при создании математической модели, обладающей

² Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.02.2021. Режим доступа https://cr.minszdrav.gov.ru/recomend/79_1 Дата обращения 01.11.2024.

высокой диагностической значимостью для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, стали концентрации ферритина, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и количество эритроцитов. Характеристики математической модели: λ -Уилкса — 0,1

и критерий $F = 18,25$ ($p < 0,0001$) свидетельствуют о ее статистической значимости. Ее информационная способность (общая доля верно классифицированных исходов) составила 94,1 %. По результатам дискриминации рассчитаны

Таблица 1. Показатели клинического, биохимического и иммунологического анализов крови у больных всех групп, M [$LQ-UQ$]
Table 1. Clinical, biochemical, and immunological blood test results in patients of all groups, M [$LQ-UQ$]

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	КГ	
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,3 [2,7–3,8]	3,7 [3,5–4,1]	3,8 [3,7–4,1]	5 [4,5–5,5]	1 = 0,000002 2 = 0,000002 3 = 0,000007
Гемоглобин, г/л	103,8 [91–117]	105,6 [103–113]	102 [98–110]	151,3 [138–160]	1 = 0,000002 2 = 0,000003 3 = 0,000002
Ферритин, мкг/л	638,7 [326–861]	156,2 [123–235]	29 [4,2–38,9]	134,2 [66–157,5]	1 = 0,0005 2 > 0,05 3 = 0,0003
Трансферрин, г/л	1,3 [1,1–1,7]	1,8 [1,4–2,4]	1,8 [1,4–2,2]	2,6 [2,3–2,7]	1 = 0,00002 2 = 0,007 3 = 0,0001
СРБ, мг/л	54,5 [4,8–103,3]	5,9 [0,5–8,2]	2,9 [0,4–1,6]	4,2 [3–5,4]	1 = 0,0001 2 > 0,05 3 = 0,01
Гепцидин, нг/мл	22,2 [20,8–22,5]	25,1 [23,4–28,1]	11,4 [1,7–20,8]	24,3 [24,3–29,1]	1 = 0,003 2 > 0,05 3 = 0,006
sTfR, нмоль/л	2,4 [1,8–3,5]	3,5 [2,6–4]	5,34 [3,3–6,27]	3 [2,6–3,1]	1, 2 > 0,05 3 = 0,006

Примечание: 1, 2, 3 — различия показателей между группой сравнения и контрольной группой.

Note: 1, 2, 3 — differences in indicators between the comparison group and the control group.

Таблица 2. Концентрации цитокинов у больных всех групп, M [$LQ-UQ$]

Table 2. Cytokine concentrations in patients of all groups, M [$LQ-UQ$]

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	КГ	
ФНО- α , пг/мл	15,2 [6,1–24,1]	17,3 [7,9–17,3]	6,3 [3,9–8,4]	5,7 [4,2–8]	1 = 0,009 2 = 0,007 3 > 0,05
ИЛ-6, пг/мл	36,6 [11,5–51,1]	9,1 [5,1–11,4]	6,2 [1,6–7,2]	1,8 [1,5–2,2]	1 = 0,00001 2 = 0,0001 3 = 0,01
ИЛ-1 β , пг/мл	16,7 [4,7–28,9]	19,2 [3,9–28,8]	6,1 [3,7–4,4]	3,7 [3,6–3,8]	1 = 0,0003 2 = 0,0002 3 > 0,05
ИЛ-10, пг/мл	21,6 [11,4–28,8]	15,5 [7,1–21,6]	8,6 [3,9–9,3]	7,8 [4,8–10,2]	1 = 0,003 2 = 0,01 3 > 0,05
ИФН- γ , пг/мл	62,6 [4,6–85,3]	58,3 [8,5–37,5]	8 [2,9–7,4]	6,7 [6,4–6,8]	1 = 0,0002 2 = 0,0002 3 > 0,05

Примечание: 1, 2, 3 — различия показателей между группой сравнения и контрольной группой.

Note: 1, 2, 3 — differences between the study and control groups.

значения λ -Уилкса для всей модели, частные λ -Уилкса, характеризующие единичный вклад каждой переменной в разделительную силу модели, критерии Фишера с соответствующими уровнями значимости и коэффициент детерминации R^2 (табл. 3).

Рассчитанное уравнение КЛДФ, позволяющее проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА, с суммарным (кумулятивным) вкладом в дисперсию лабораторных показателей, равным 100 %, имеет вид:

$$\text{КЛДФ} = 8,3 - \text{ферритин} \times 0,3 - \text{ФНО-}\alpha \times 1,4 - \text{ИЛ-6} \times 2,5 + \text{эритроциты} \times 1,2 + \text{СРБ} \times 1,7.$$

С помощью канонического анализа получены координаты центроидов: для АХЗ это $-2,86$ усл. ед., а для ЖДА $-2,54$ усл. ед. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо рассчитать расстояние от КЛДФ до центроидов.

Пациента, у которого, по данным концентраций ферритина, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и количества эритроцитов, определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду. Например, если по результатам расчетов значение КЛДФ равно $-1,5$ усл. ед., то у пациента диагностируется АХЗ, так как $-1,5$ усл. ед. ближе к $-2,86$ усл. ед., чем к $-2,54$ усл. ед. Напротив, если полученное значение КЛДФ равно $2,1$ усл. ед., то у пациента диагностируется ЖДА, так как $2,1$ усл. ед. ближе к $-2,54$ усл. ед., чем к $-2,86$ усл. ед.

Для итоговой КЛДФ AUC составила $0,917$ усл. ед., чувствительность — $88,8\%$, специфичность — 100% , что доказывает целесообразность ее применения на этапе первичного контакта врача с ВИЧ-инфицированным больным с целью определения типа анемии (табл. 4).

По результатам исследования, доказано важное

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа

Table 3. Discriminant analysis results

Показатель	λ -Уилкса	Частная- λ	F-критерий	R^2	p =
Ферритин	0,11	0,95	0,6	0,28	0,45
ФНО- α	0,31	0,35	20,62	0,64	0,0008
ИЛ-6	0,31	0,35	20,81	0,88	0,0008
Эритроциты	0,21	0,51	10,64	0,59	0,0076
СРБ	0,21	0,53	9,66	0,83	0,0099

Таблица 4. Результаты ROC-анализа для итоговой КЛДФ, показателей обмена железа, СРБ, цитокинов и количества эритроцитов

Table 4. ROC analysis results for the final canonical linear discriminant function, iron metabolism parameters, CRP, cytokines, and red blood cell countt

Показатель	AUC, усл. ед.	Стандартная ошибка	Асимптоматическое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	95 % ДИ	
						нижняя граница	верхняя граница
Итоговая КЛДФ	0,917	0,074	0,004	88,8	100	0,772	1,000
Ферритин	0,83	0,081	0,02	87,1	92,1	0,687	1,000
Трансферрин	0,665	0,145	0,32	68,5	70,3	0,34	0,92
Гепцидин	0,563	0,147	0,665	76,4	52,3	0,274	0,851
Железо	0,557	0,145	0,68	64,5	62,1	0,272	0,842
sTfR	0,653	0,136	0,290	66,6	62,5	0,290	0,919
СРБ	0,795	0,123	0,032	86	91	0,554	1,000
ИЛ-6	0,818	0,101	0,021	87,1	87,5	0,621	1,000
ФНО- α	0,716	0,121	0,117	71,2	74,9	0,478	0,953
ИНФ- γ	0,705	0,121	0,137	70,2	72,3	0,467	0,942
ИЛ-10	0,702	0,12	0,139	70	71,4	0,463	0,942
ИЛ-1 β	0,613	0,14	0,424	60	66,6	0,338	0,887
Эритроциты	0,727	0,117	0,099	66,6	80	0,497	0,957

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Note: CI — confidence interval.

самостоятельное значение концентрации ферритина и ИЛ-6 крови для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у ВИЧ-инфицированных пациентов. Информационная способность ферритина и ИЛ-6 оказалась немного меньше, чем у рассчитанной КЛДФ, но достаточной, чтобы применять их по отдельности с той же целью, что и КЛДФ (см. табл. 4). Определение значений этих показателей, которые необходимо использовать для диагностики АХЗ или ЖДА, следует выполнять после проведения ROC-анализа и расчета точки отсечения, в которой ферритин и ИЛ-6 обладают наибольшими значениями чувствительности и специфичности. По результатам расчета точки отсечения установлено, что концентрации ферритина более 300 мкг/л и/или ИЛ-6 более 11 пг/мл в крови свидетельствуют о развитии АХЗ, а концентрации ферритина менее 38 мкг/л и/или ИЛ-6 менее 7 пг/мл в крови указывают на развитие ЖДА у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией.

Заметим, что в итоговое уравнение не вошли такие общеизвестные важные регуляторы обмена железа, как гепцидин и sTfR. Исключение их из итоговой КЛДФ определяется результатами сравнительного и ROC-анализов. Низкая диагностическая значимость этих показателей для верификации типа анемии у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, ранее получена в ряде исследований [7, 8, 12, 18].

В то же время статистическими методами обосновано применение ИЛ-6 и ферритина для верификации АХЗ и ЖДА у ВИЧ-инфицированных. Доказана возможность применения ИЛ-6 и ферритина как в составе полученного уравнения, так и в качестве самостоятельных лабораторных маркеров. Возможность применения ИЛ-6 дополнительно обусловлена значимыми различиями его концентрации у пациентов 1-й и 3-й групп. Кроме того, в ранее выполненных исследованиях [6, 19] подтверждено важное значение этого провоспалительного цитокина в патогенезе АХЗ у ВИЧ-инфицированных, что полностью соотносится с результатами нашего исследования.

Высокая диагностическая значимость ферритина для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА обусловлена несколькими факторами. Во-первых, ферритин имеет важное значение в патогенезе АХЗ, способствуя развитию функционального дефицита железа, что доказано в ранее выполненных исследованиях [6, 8]. Во-вторых, ферритин относится к воспалительным маркерам, и его высокая концентрация при развитии АХЗ отражает повышенный воспалительный профиль у этой категории больных [8].

Включение в уравнение ФНО- α и СРБ свидетельствует о значении этих параметров в воспалении и патогенезе АХЗ и низком значение в развитии ЖДА [6, 8]. Наконец, наличие в итоговом уравнении количества эритроцитов свидетельствует о более выраженном подавлении эритропоэза у пациентов 1-й группы в сравнении с больными

3-й группы. Нарушение эритропоэза у пациентов 1-й группы объясняется как влиянием провоспалительных цитокинов, так и фоновым подавлением секреции и сниженной биологической активностью эритропоэтина [6, 8, 9].

Ограничение исследования состоит в том, что оно проведено на когорте пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) и хронической болезни почек, которые нередко наблюдаются у таких пациентов. Еще одним ограничением исследования является невключение таких регуляторов обмена железа, как эритроферрон, гемоювелин и клеточные рецепторы трансферрина. Исследование этих показателей в дальнейшем позволит установить более полную картину патогенеза АХЗ у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная в ходе настоящего исследования математическая модель КЛДФ обладает большой диагностической значимостью, чувствительностью и специфичностью, что подтверждает целесообразность ее использования для уточнения типа анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов уже при первичном контакте с врачом. Также установлена диагностическая значимость ферритина и ИЛ-6, рассчитаны пороговые значения этих показателей для верификации этих типов анемий. Полученное уравнение КЛДФ, а также определение концентрации ИЛ-6, ферритина позволяет определить тип анемии у ВИЧ-инфицированного пациента уже при первичном контакте с врачом.

В связи с доказанным влиянием АХЗ на прогноз заболевания и клинический исход у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, необходим дальнейший поиск маркеров и алгоритмов, позволяющих диагностировать эту анемию и проводить дифференциальную диагностику с ЖДА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. В.Т. Сахин — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных; Е.В. Крюков — дизайн исследования, анализ данных; С.П. Казаков — сбор материала, обзор литературы; А.В. Сотников — сбор материала, обзор литературы; А.В. Гордиенко — написание статьи, анализ данных; Н.И. Гуляев — сбор материала, анализ данных; О.А. Рукавицын — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных

с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. V.T. Sakhin — development of a general concept, writing an article, data analysis; E.V. Kryukov — research design, data analysis; S.P. Kazakov — collection of material, literature review; A.V. Sotnikov — collection of material, literature review; A.V. Gordienko — writing an article, data analysis; N.I. Gulyaev — collecting material, analyzing data; O.A. Rukavitsyn — writing an article, analyzing data.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Новый взгляд на иммунопатогенез инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 665–680. EDN: RJUIDK doi: 10.17816;brmma567931
2. Schalkwyk C., Mahy M., Johnson L.F., Imai-Eaton J.W. Updated data and methods for the 2023 UNAIDS HIV estimates // J Acquir Immune Defic Syndr. 2024. Vol. 95, N 1S. P. 1–4. doi: 10.1097/QAI.0000000000003344
3. Araujo-Pereira M., Schutz C., Barreto-Duarte B., et al. Interplay between systemic inflammation, anemia, and mycobacterial dissemination and its impact on mortality in TB-associated HIV: a prospective cohort study // Front Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1177432. doi: 10.3389/fimmu.2023.1177432
4. Abioye A.I., Andersen C.T., Sudfeld C.R., Fawzi W.W. Anemia, iron status, and HIV: a systematic review of the evidence // Adv Nutr. 2020. Vol. 11, N 5. P. 1334–1363. doi: 10.1093/advances/nmaa037
5. Huibers M.H.W., Bates I., McKew S., et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi: multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 2. P. 0218695. doi: 10.1371/journal.pone.0218695
6. Сахин В.Т. Крюков Е.В., Казаков С.П., и др. Сравнительный анализ секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1β, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма при различных типах анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2023. Т. 25, № 2. С. 112–123. EDN: QJIVGW doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-112-123
7. Abioye A.I., Sudfeld C.R., Hughes M.D., et al. Iron status among HIV-infected adults during the first year of antiretroviral therapy in Tanzania // HIV Med. 2023. Vol. 24, N 4. P. 398–410. doi: 10.1111/hiv.13396
8. Lanser L., Fuchs D., Kurz K., Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis—mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment // Nutrients. 2021. Vol. 13, N 11. P. 3732. doi: 10.3390/nu13113732
9. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. Москва: СИМК, 2017. 228 с. EDN: YMUIDH
10. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. Москва: Практическая медицина, 2018. 336 с.
11. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицyn О.А. Анемия хронических заболеваний / под ред. Е.В. Крюкова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с.
12. Huibers M.H., Calis JC, Allain T.J., et al. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi // PLoS ONE. 2020. Vol. 15, N 2. P. e0218694. doi: 10.1371/journal.pone.0218694
13. Wang C.Y., Xu Y., Traeger L., et al. Erythroferrone lowers hepcidin by sequestering BMP2/6 heterodimer from binding to the BMP type I receptor ALK3 // Blood. 2020. Vol. 135, N 6. P. 453–456. doi: 10.1182/blood.2019002620
14. Han J., Wang K. Clinical significance of serum hepcidin in the diagnosis and treatment of patients with anemia of chronic disease: a meta-analysis // Biomarkers. 2021. Vol. 26, N 4. P. 296–301. doi: 10.1080/1354750X.2021.1893812
15. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63, N 12. P. 3672–3680. doi: 10.1002/art.30623
16. Worwood M. Iron deficiency anemia and iron overload // Bain B.J., Lewis S.M., Bates I., Laffan M.A., eds. Dacie and lewis practical haematology. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2011. P. 175–200. doi: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6

- 17.** Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с. EDN: THVXOF
- 18.** Richard C., Verdier F. Transferrin receptors in erythropoiesis // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 24. P. 9713. doi: 10.3390/ijms21249713
- 19.** Kaudha R., Amany R., Kakuru D., et al. Anemia in HIV patients attending highly active antiretroviral therapy clinic at Hoima regional referral hospital: prevalence, morphological classification, and associated factors // HIV AIDS (Auckl). 2023. Vol. 15. P. 621–632. doi: 10.2147/HIV.S425807

REFERENCES

- 1.** Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. A new look at the immunopathogenesis of infection caused by the human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(4):665–680. EDN: RJUIDK doi: 10.17816/brmma567931
- 2.** Schalkwyk C, Mahy M, Johnson LF, Imai-Eaton JW. Updated data and methods for the 2023 UNAIDS HIV estimates. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2024;95(1S):1–4. doi: 10.1097/QAI.00000000000003344
- 3.** Araujo-Pereira M, Schutz C, Barreto-Duarte B, et al. Interplay between systemic inflammation, anemia, and mycobacterial dissemination and its im-pact on mortality in TB-associated HIV: a prospective cohort study. *Front Immunol*. 2023;14:1177432. doi: 10.3389/fimmu.2023.1177432
- 4.** Abioye AI, Andersen CT, Sudfeld CR, Fawzi WW. Anemia, iron status, and HIV: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1334–1363. doi: 10.1093/advances/nmaa037
- 5.** Huibers MHW, Bates I, McKew S, et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi: multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality. *PLoS One*. 2020;15(2):e0218695. doi: 10.1371/journal.pone.0218695
- 6.** Sakhin VT, Kryukov EV, Kazakov SP, et al. Comparative analysis of the secretion of interleukin-6, interleukin-1beta, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma in various types of anemia in patients with HIV infection. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2023;25(2):112–123. EDN: QJIVGW doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-112-123
- 7.** Abioye AI, Sudfeld CR, Hughes MD, et al. Iron status among HIV-infected adults during the first year of antiretroviral therapy in Tanzania. *HIV Med*. 2023;24(4):398–410. doi: 10.1111/hiv.13396
- 8.** Lancer L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis—mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients*. 2021;13(11):3732. doi: 10.3390/nu13113732
- 9.** Bessmeltsev SS, Romanenko NA. *Anemia in neoplastic diseases of the blood system: a guide for doctors*. Moscow: SIMK; 2017. 228 p. (In Russ.) EDN: YMUIDH
- 10.** Stuklov NI, Kozinets GI, Tyurina NG. *Hematology Tutorial*. Moscow: Practical medicine; 2018. 336 p. (In Russ.)
- 11.** Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. *Anemia of chronic diseases*. Kryukov EV, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160
- 12.** Huibers MH, Calis JC, Allain TJ, et al. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0218694. doi: 10.1371/journal.pone.0218694
- 13.** Wang CY, Xu Y, Traeger L, et al. Erythroferrone lowers hepcidin by sequestering BMP2/6 heterodimer from binding to the BMP type I receptor ALK3. *Blood*. 2020;135(6):453–456. doi: 10.1182/blood.2019002620
- 14.** Han J, Wang K. Clinical significance of serum hepcidin in the diagnosis and treatment of patients with anemia of chronic disease: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;26(4):296–301. doi: 0.1080/1354750X.2021.1893812
- 15.** Van Santen S, Van Dongen-Lases EC, de Vegt F. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672–3680. doi: 10.1002/art.30623
- 16.** Worwood M. *Iron deficiency anemia and iron overload*. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA, eds. *Dacie and lewis practical haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. P. 175–200. doi: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6.
- 17.** Trukhacheva NV. *Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 384 p. (In Russ.) EDN: THVXOF
- 18.** Richard C, Verdier F. Transferrin receptors in erythropoiesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9713. doi: 10.3390/ijms21249713
- 19.** Kaudha R, Amany R, Kakuru D, et al. Anemia in HIV patients attending highly active antiretroviral therapy clinic at Hoima regional referral hospital: prevalence, morphological classification, and associated factors. *HIV AIDS (Auckl)*. 2023;15:621–632. doi: 10.2147/HIV.S425807

ОБ АВТОРАХ

- *Валерий Тимофеевич Сахин**, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5445-6028; eLibrary SPIN: 4895-5411;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru
- Евгений Владимирович Крюков**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; eLibrary SPIN: 3900-3441
- Сергей Петрович Казаков**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6528-1059; eLibrary SPIN: 5560-3931
- Алексей Владимирович Сотников**, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5913-9088; eLibrary SPIN: 3295-8212
- Александр Волеславович Гордиенко**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6901-6436; eLibrary SPIN: 5049-3501
- Николай Иванович Гуляев**, д-р мед. наук,
доцент; ORCID: 0000-0002-7578-8715;
eLibrary SPIN: 2507-5073
- Олег Анатольевич Рукавицын**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1309-7265

AUTHORS INFO

- *Valery T. Sakhin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5445-6028; eLibrary SPIN: 4895-5411;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru
- Evgeniy V. Kryukov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; eLibrary SPIN: 3900-3441
- Sergey P. Kazakov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-6528-1059; eLibrary SPIN: 5560-3931
- Alexey V. Sotnikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5913-9088; eLibrary SPIN: 3295-8212
- Aleksandr V. Gordienko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-6901-6436; eLibrary SPIN: 5049-3501
- Nikolay I. Gulyaev**, MD, Dr. Sci. (Medicine),
associate professor; ORCID: 0000-0002-7578-8715;
eLibrary SPIN: 2507-5073
- Oleg A. Rukavitsyn**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-1309-7265

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author