

Исследование взаимосвязей маркеров анемии и цитокинов у пациентов COVID-19 и их клинической информативности

С. П. Казаков^{1,2,7}, М. А. Марченкова⁵, Е. В. Крюков³, В. Т. Сахин⁴, О. А. Рукавицын^{2,5}, С. Б. Путков², Э. Ф. Аглетдинов⁶, Л. И. Усай⁵

- ¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия
- ² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны, Москва, Россия
- ³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия
- ⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневского» Минобороны России, Московская область, Красногорск, Россия
- ⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
- ⁶ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия
- ⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики (РАМЛА), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование с участием 51 пациента мужского пола с подтвержденным диагнозом COVID-19. У 17 из них диагностировали анемию хронических заболеваний (АХЗ). В ходе исследования сравнили показатели гемограммы, эритропоэтина, обмена железа (ферритина, трансферрина, растворимого рецептора трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС)), а также интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с АХЗ на фоне COVID-19 и контрольной группой пациентов COVID-19 без анемии. В результате исследования маркеров анемии было обнаружено, что у пациентов с COVID-19 и анемией наблюдаются наиболее высокие концентрации эритропоэтина, ферритина и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), а также маркера активности иммунной системы – СРБ. У пациентов COVID-19 и АХЗ выявлены пониженные уровни маркеров, отражающих степень тяжести анемии, таких как трансферрин и ОЖСС, а также уровень ИНФ- γ . По результатам проведенного корреляционного анализа выявлено различное влияние цитокинов на эритропоэз, синтез гемоглобина и обмен железа в организме. С помощью ROC-кривых проанализировали исследуемые маркеры анемии, чтобы дифференцировать анемию у пациентов с COVID-19. Наиболее важными для диагностики маркерами оказались показатели гемоглобина, эритроцитов и ОЖСС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, анемия хронических заболеваний, маркеры анемии, гемоглобин, гепсидин, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, растворимый рецептор трансферрина, цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ , СРБ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Research of the interrelationships of anemia markers and cytokines in COVID-19 patients and their clinical informative value

S. P. Kazakov^{1,2,7}, M. A. Marchenkova⁵, E. V. Kryukov³, V. T. Sakhin⁴, O. A. Rukavitsyn^{2,5}, S. B. Putkov², E. F. Agletdinov⁶, L. I. Usay⁵

- ¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia
- ² Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia
- ³ S. M. Kirov's Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
- ⁴ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Moscow region, city district Krasnogorsk, Russia
- ⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- ⁶ JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia
- ⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

SUMMARY

A study was conducted with the participation of 51 male patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. 17 of them were diagnosed with anemia of chronic diseases. The study compared the parameters of hemogram, erythropoietin, iron metabolism (ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor, total serum iron binding capacity (SIBC)), as well as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), necrosis factor tumors of alpha (TNF- α), interferon- γ (INF- γ) and C-reactive protein (CRP) in patients with anemia of chronic diseases (ACD) on the background of COVID-19 and a control group of COVID-19 patients without anemia. As a result of the study of anemia markers, it was found that patients with COVID-19 and anemia have the highest concentrations of erythropoietin, ferritin, and cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α).

as well as a marker of immune system activity, CRP. In patients with COVID-19 and ACD, decreased levels of markers reflecting the severity of anemia, such as transferrin and SIBC, as well as INF- γ levels, were detected. According to the results of the correlation analysis, different effects of cytokines on erythropoiesis, hemoglobin synthesis and iron metabolism in the body were revealed. ROC curves were used to analyze the studied markers of anemia in order to differentiate anemia in patients with COVID-19. The most important markers for diagnosis were indicators of hemoglobin, erythrocytes and SIBC.

KEYWORDS: COVID-19, anemia of chronic diseases, markers of anemia, hemoglobin, hepcidin, ferritin, transferrin, erythropoietin, sTfR, cytokines, IL-1b, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , CRP.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

С начала пандемии COVID-19 в 2020 году, вызванной вирусом SARS-CoV-2, научное сообщество активно ищет методы точной диагностики и эффективного лечения этого заболевания [1–11].

Важными задачами остаются предсказание возможных осложнений и понимание механизмов распространения инфекции, учитывая сохраняющуюся тенденцию к возникновению новых вспышек инфекции [12].

Несомненно, значительную эффективность показывают методы специфической профилактики, из которых наиболее перспективным являются вакцинация, а анализ иммунного ответа, характеризует этот метод как наиболее эффективный способ защиты от тяжелых форм COVID-19 [13–15].

Иммунный ответ при коронавирусной инфекции характеризуется развитием «цитокинового шторма» (ЦШ) [13, 16–17]. Под ЦШ подразумевается – реакция организма на различные патогены, связанная с избыточной неконтролируемой продукцией некоторых медиаторов иммунной системы, которая запускает каскад по принципу положительной обратной связи и ведет к повреждениям органов и тканей организма [18]. Главную роль в запуске ЦШ при COVID-19 играет интерлейкин – 6 (ИЛ-6), что доказано многими исследованиями. ИЛ-6 индуцирует секрецию белков острой фазы, стимулирует дифференцировку В-клеток, активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов в Th17, которые в свою очередь синтезируют интерлейкин – 17 (ИЛ-17), особенно в начальной фазе заболевания [19–22].

ЦШ играет решающую роль в развитии тяжелого течения COVID-19 [23]. Высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина в начальном периоде заболевания являются маркерами активности иммунной системы и ее дисрегуляции [22, 24].

Течение опухолевых, аутоиммунных и инфекционно-воспалительных заболеваний часто сопровождается анемией хронических заболеваний (АХЗ) [25–27].

В разных исследованиях приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения (например, от 30 до 90 %), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100 %, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно отягощает течение патологических процессов, с которыми сочетается [29–31]. Обычно АХЗ – умеренная нормохромная и нормоцитарная анемия, преимущественно легкой и средней степени

тяжести. Концентрация Hb редко опускается ниже 70 г/л. Патогенез этой анемии сложен, его основные составляющие – нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ)), нарушения в метаболизме железа [32].

Актуальность данной темы обусловлена необходимостью определения и уточнения механизмов развития АХЗ при COVID-19 и разработки новых подходов к её диагностике и лечению. Сравнительный анализ уровня цитокинов у пациентов с анемией на фоне COVID-19 позволит выявить особенности течения заболевания и определить эффективные стратегии профилактики и лечения инфекции.

Цель исследования

Провести исследования маркеров АХЗ у пациентов с COVID-19 и роли цитокинов в механизмах иммунной реактивности, их взаимосвязи и показателей клинической информативности для дифференциальной диагностики развивающейся анемии.

Материалы и методы

Обследовано 51 больных, наблюдавшихся в инфекционном и отделении реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко (далее – госпиталь) в период с июля 2020 г по июнь 2021 год (уханьский, альфа – и дельта штаммы). Был произведен сбор биоматериала (сыворотка крови) от пациентов мужского пола, согласно «Инструкции по проведению преаналитического этапа» [32], средний возраст которых составил 57 $\pm$ 24,5 года.

Все пациенты имели подтвержденный диагноз COVID-19 на основании выявления РНК возбудителя SARS-CoV-2 методом ПЦР (набор реагентов Ампли Сенс® COVID-19-FL производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, (Россия). Диагностика и лечение проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ от 18.08.2022 [33].

Пациенты были разделены по уровню гемоглобина на 2 группы: 17 с анемией и контрольная группа из 34 пациентов без анемии. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами ВОЗ (у мужчин число эритроцитов <4,0 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л, у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л) [34].

Диагностика АХЗ проводилась на основании критериев, предложенных Van Santenand и Worwood [35, 36] – концентрации ферритина ≥ 100 нг/мл; СРБ ≥ 10 мг/л; коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) $> 16\%$.

Исследуемым пациентам определяли в периферической крови на гематологическом анализаторе XN-1000 компании Sysmex (Япония) число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина и расчетные индексы. Определение уровня сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), ферритина, трансферрина проводили на биохимическом анализаторе Cobas 6000 компании Roche Diagnostic (Швейцария). Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) железом, вычисляли по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС. Растворимый рецептор трансферрина исследовали с помощью оригинальных наборов «Tina-quant Soluble Transferrin Receptor» (sTfR) методом иммунотурбидиметрии с использованием биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 plus компании Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование ИЛ-6 выполнялось электрохемилюминисцентным методом на иммунохимическом анализаторе Cobas e411 компании Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование концентраций секреции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферона- γ (ИНФ- γ) изучалось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оригинальных наборах («Интерлейкин-1-1 β -ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ») компании АО Вектор-Бест (Россия), с оценкой результатов на полуавтоматическом вертикальном фотометре Реал Р компании ЗАО «Вектор-Бест-Европа» (Россия). Исследование СРБ выполнялось методом турбидиметрии и флуоресцентной поляризации на анализаторе Cobas Integra 400 plus компании Roche Diagnostics (Швейцария).

Хранение и структурирование первичных данных, полученных в ходе выполнения исследования, осуществляли в программе Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Статистическую обработку и графическое представление результатов выполняли с использованием программы SPSS Statistics 26 (IBM, США). Все определяемые показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (LQ–UQ), полученных методами описательной статистики. Для вычисления достоверности различий при сравнении двух независимых выборок по количественному признаку был использован U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела-Уоллиса для парных и множественных сравнений, соответственно. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости ($P < 0,05$). Для выявления и оценки корреляционных связей, применяли корреляционный анализ по Спирмену, при этом сила взаимосвязи определялась по таблице Чеддока [38].

Для достоверных показателей маркеров анемии использовали анализ кривой операционной характеристики (Receiver Operating characteristic Curve, ROC-анализ) [39] с вычислением параметров чувствительности,

специфичности и площади под кривой (Area Under Curve, AUC). Пороговое значение результатов определяли по максимальному значению индекса Юдена, отражающего разницу между долями истинноположительных и ложноположительных результатов.

Результаты исследования

В процессе исследования у пациентов были определены концентрации ферритина и СРБ, а также КНТ. У пациентов Covid-19 с анемией получены следующие значения медиан: ферритин – 1060 нг/мл; КНТ – 26%; СРБ – 82,6 мг/л. Эти результаты соответствуют критериям Van Santenand и Worwood [35, 36], что позволяет классифицировать данную анемию как АХЗ.

Результаты сравнительного межгруппового анализа показателей общеклинического анализа крови и эритропоэтина представлены в *таблице 1*.

Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между исследуемой и контрольной группами по количеству эритроцитов и гемоглобина. У больных с анемией эти показатели в 1,5 раза ниже в сравнении с контрольной группой (эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$ [3,3–4,3] и гемоглобин 103 г/л [96,3–108,5] соответственно), что являлось основным критерием оценки группы с анемией у больных COVID-19. Причинами снижения уровней гемоглобина и количества эритроцитов в данной группе явились как основные факторы развития АХЗ, так и прямое цитопатическое действие вируса на клетки, участвующие в эритропоэзе. Уровень эритропоэтина в группе пациентов COVID-19 с анемией находился на верхнем референсном значении, составлял – 30,2 [20,1–52] мМЕ/л и достоверно ($p = 0,0001$) в 4,5 раза отличался от группы пациентов с COVID-19 и без анемии – 9 [6–12] мМЕ/л. Такие изменения в количестве эритропоэтина были связаны, вероятно, с компенсаторной реакцией организма по механизму обратной связи в ответ на снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов.

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови и эритропоэтина у пациентов с анемией и контрольной группой больных COVID-19 без анемии, Me[LQ–UQ].

Показатель (референсные значения)	Контрольная группа n- 34	Группа с анемией n-17	Достоверность (p)
Лейкоциты ($4-9 \times 10^9/л$)	5,8[4,7–7,4]	7,9 [4,9–14,3]	$p=0,24$
Эритроциты (мужчины $4,0-5,1 \times 10^{12}/л$)	5[4,6–5,5]	3,5 [3,3–4,3]	$p=0,0001$
Гемоглобин, Hb (130–140 г/л)	154[141–161]	103 [96,3–108,5]	$p=0,0001$
Тромбоциты, Plt. ($180-320 \times 10^9/л$)	226[163–263]	127 [80–322]	$p=0,162$
MCV (80–95 фл)	89,5[84,9–91,8]	89,4[86–93,8]	$p=0,9$
MCH (27–31 пг)	30,3[29,3–31,2]	30,4[29,3–31]	$p=0,77$
MCHC (320–360 г/л)	338[333,3–352]	335[316–355]	$p=0,4$
Эритропоэтин (2,6 до 32 мМЕ/л)	9 [6–12]	30,2 [20,1–52]	$p=0,0001$

Таблица 2
Результаты исследования показателей маркеров анемии у больных с анемией и контрольной группой COVID-19 без анемии, Ме [LQ-UQ]

Показатель (референсные значения)	Контрольная группа n- 34	Группа с анемией n-17	Достоверность (p)
Железо (12,5–32,3 мкмоль/л)	14,7 [11–22]	9 [4,8–23,3]	p=0,1
ОЖСС (40,6–62,5 мкмоль/л)	60,5[49–83]	37 [19,8–40,5]	p=0,001
КНТ (16–47%)	28[15,7–40]	26 [22,3–38,8]	p=0,8
Ферритин (30–310мкг/л)	303[182,6–861]	1294 [599–1641]	p=0,01
Трансферрин (2–3,6 г/л)	2,4[2–3,3]	1,4[0,78–1,6]	p=0,001
Растворимый рецептор трансферрина, нмоль/л, (2,2–5,0 нмоль/л)	3 [2,6–3,4]	4,3 [3,1–4,5]	p=0,07
Гепсидин (1,49–41,46 нг/мл)	23,1 [22,2–25,3]	22,7 [21–24,6]	p=0,4

Таблица 3
Результаты исследования концентраций некоторых цитокинов и СРБ у пациентов с COVID-19 и анемией в сравнении с контрольной группой больных COVID-19 без анемии, Ме[LQ-UQ]

Показатель (референсные значения)	Контрольная группа n- 34	Группа с анемией n-17	Достоверность (p)
ИЛ-1β, 0–11 пг/мл	4,9[3,5–10]	10,3[2,6–32,1]	p=0,5
ИЛ-6, 0–7 пг/мл	3,3[1,5–39,8]	1446 [363–4734]	p=0,0001
ФНО-α, 0–6 пг/мл	2,4[1,8–3,4]	5 [4–8,15]	p=0,0001
ИЛ-10, 0–31 пг/мл	6,5[4,3–12,5]	25,9 [12,6–81]	p=0,001
ИНФ-γ, 0–15 пг/мл	22,5 [13,9–32,5]	4,8 [2,5–13]	p=0,001
СРБ, 0–5 мг/л	8,5[1,3–42,4]	82,6 [17,2–91,5]	p=0,017

Таблица 4
Исследование механизмов реализации показателей эритропоэза и цитокинов у больных COVID-19 с анемией хронических заболеваний

Показатель, (г)	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Эритропоэтин, мМЕ/л
ИЛ-1β, пг/мл	0,3	0,1	0,5
ИЛ-6, пг/мл	0,4	0,9	-0,4
ФНО-α, пг/мл	0,1	0,2	0,1
ИЛ-10, пг/мл	0,9	0,5	0,3
ИНФ-γ, пг/мл	0,8	0,2	-0,4
СРБ, мг/л	-0,1	-0,5	0,6

Примечание: r- коэффициент корреляции по Спирмену для показателей с p<0,05.

В отношении эритроцитарных индексов (MCV, MCH и MCHC) межгрупповых различий выявлено не было (p>0,05), поскольку АХЗ является нормохромной и нормоцитарной. Также отмечается тенденция к снижению количества тромбоцитов в 1,3 раза у исследуемой группы, что обусловлено нарушением созревания тромбоцитов

в костном мозге, их потреблением в ответ на проникновение инфекции в органы и системы организма и их гибелью ещё до стадии созревания в костном мозге. Кроме того, в этой группе наблюдается увеличение количества лейкоцитов примерно в 1,5 раза, что связано с нарастающей воспалительной реакцией организма.

При проведении сравнительного анализа показателей маркеров анемии получены следующие данные (табл. 2).

Выявлены достоверные различия между исследуемой и контрольной группой (p<0,05) по показателям ОЖСС (расчётный показатель, в котором участвует трансферрин), трансферрина (обычно в норме или низкий у больных АХЗ; трансферрин служит для транспортировки железа в ткани, испытывающие в нём потребность, синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме: чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина – в физиологических условиях, но не всегда у больных АХЗ) и ферритина (концентрация ферритина, являющегося острофазовым белком, повышается при воспалительном процессе). В данной выборке наблюдается увеличение ферритина в 4 раза до показателей –1294 [599–1641] мкг/л и снижение ОЖСС и трансферрина в 1,5 раза до уровней – 37 [19,8–40,5] мкмоль/л и 1,4 [0,78–1,6] г/л соответственно по сравнению с контрольной группой.

Отмечается тенденция к снижению уровня железа в контрольной группе, так как АХЗ является не истинно железodefицитной, то концентрация железа перераспределяется в организме. Отмечается тенденция к незначительному повышению уровня растворимого рецептора трансферрина в группе больных с COVID-19 и анемиями в сравнении с контрольной группой.

При проведении сравнительного анализа цитокинов и СРБ между исследуемыми группами были получены результаты, которые отражены в таблице 3.

Обнаружены статистически значимые различия (p<0,05) между исследуемой и контрольной группами по уровням ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 и ИНФ-γ. У пациентов с анемией концентрация ИЛ-6 увеличена более чем в 400 раз до уровня 1446 [363–4734] пг/мл, концентрация ФНО-α в два раза до значения 5 [4–8,15] пг/мл, а концентрация ИЛ-10 в 4 раза до уровня 25,9 [12,6–81] пг/мл. У пациентов с анемией концентрация ИНФ-γ ниже в 4,6 раз до значений 4,8 [2,5–13] пг/мл в сравнении с контрольной группой.

При оценке взаимосвязей между показателями эритропоэза и гуморальными факторами врожденной иммунной системы у больных с АХЗ были получены следующие данные (табл. 4).

Для провоспалительного цитокина ИЛ-1β выявлена умеренная корреляционная связь с эритроцитами (r=0,3) и эритропоэтином (r=0,5). Для провоспалительного цитокина ИЛ-6 выявлена умеренная корреляционная связь с концентрацией эритропоэтина (r= –0,4) и эритроцитами (r=0,4) и сильная корреляционная связь с концентрацией гемоглобина (r=0,9). Между провоспалительным цитокином ФНО-α и показателями эритропоэза выявлены слабые корреляционные связи. Для противовоспалительного цитокина ИЛ-10 выявлена умеренная корреляционная связь с эритропоэтином (r=0,3) и гемоглобином (r=0,5) и сильная

Таблица 5

Исследование механизмов реализации показателей маркеров анемии, цитокинов, СРБ у больных COVID-19 с АХЗ

Показатель, (г)	Гепсидин, нг/мл	Железо, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	Ферритин, мкг/л	Трансферрин, г/л
ИЛ-1β, пг/мл	0,3	-0,5	-0,2	0,2	-0,14
ИЛ-6, пг/мл	0,1	0,2	-0,01	-0,1	-0,05
ФНО-α, пг/мл	-0,4	-0,5	-0,4	-0,14	-0,4
ИЛ-10, пг/мл	0,3	0,1	0,14	0,52	0,2
ИНФ-γ, пг/мл	-0,2	0,00	-0,2	-0,2	-0,3
СРБ, мг/л	-0,03	-0,3	0,3	-0,03	0,4

Примечание: r- коэффициент корреляции по Спирмену для показателей с $p < 0,05$.

корреляционная связь с эритроцитами ($r=0,9$). Для иммунорегуляторного цитокина – ИНФ-γ выявлена умеренная корреляционная связь с эритропоэтином ($r=-0,4$) и сильная корреляционная связь с эритроцитами ($r=0,8$). Для СРБ выявлена умеренная корреляционная связь с концентрацией гемоглобина ($r=-0,5$) и эритропоэтином ($r=0,6$).

При оценке взаимосвязей между показателя маркерами анемии и гуморальными факторами врожденной иммунной системы у больных с АХЗ были получены следующие данные (табл. 5).

Для ИЛ-1β выявлена умеренная корреляционная связь с гепсидином ($r=0,3$) и железом ($r=-0,5$). Для ИЛ-10 выявлена умеренная корреляционная связь с гепсидином ($r=0,3$) и ферритином ($r=0,5$). Для ФНО-α выявлена обратная умеренная корреляционная связь с гепсидином ($r=-0,4$), ОЖСС ($r=-0,4$), трансферрином ($r=-0,4$) и железом ($r=-0,5$). Исследование иммунорегуляторного цитокина ИНФ-γ позволило установить умеренную корреляционную связь с трансферрином ($r=-0,3$). СРБ коррелировал с железом ($r=-0,3$) и трансферрином ($r=0,4$). Между ИЛ-6 и показателями обмена железа были выявлены слабые взаимосвязи.

С целью возможности использования изучаемых маркеров анемии в дифференциальной диагностике пациентов COVID-19 с анемией и без нее нами были рассчитаны показатели информативности с использованием ROC-кривых и их пороговые значения. Полученные результаты представлены в сводной таблице 6.

Для дифференциальной диагностики АХЗ можно использовать уровень эритроцитов ($p=0,0001$) с пороговым значением $3,34 \times 10^{12}/л$ при чувствительности и специфичности 100 % и 62,5 % соответственно, AUC – 0,969 [0,918–1,0]. Еще одним показателем гемограммы, который может быть применен в диагностике у пациентов с COVID-19 и анемией являлся уровень гемоглобина, который составлял 96,5 г/л, с чувствительностью 100 % и специфичностью 75 %, показателем AUC – 0,985 и 95 % доверительным интервалом [0,951–1,0]. Для исследования анемии возможно использование такого показателя эритропоэза, как эритропоэтин с пороговым значением 49,885 мМЕ/л при чувствительности 100 % и специфичности метода 75 % соответственно и AUC – 0,966 [0,915–1,0]. В дифференциальной диагностики АХЗ возможно учитывать показатели маркеров анемии, среди которых наиболее информативными являлись концентрация ферритина с пороговым значением 1477 мкг/л, при чувствительности 91 % и специфичности

62 % соответственно, AUC – 0,8 [0,620–0,961]; уровень трансферрина с пороговым значением 1,125 г/л, чувствительностью 97 % и специфичностью 75 %, показателем AUC – 0,853 и 95 % доверительным интервалом [0,699–1,0] и концентрацию ОЖСС с пороговым значением 33 мкмоль/л, при чувствительности 94 % и специфичности 62,5 % соответственно, и AUC – 0,85 [0,693–1,0].

Обсуждение полученных результатов

Согласно результатам исследования маркеров анемии нами установлены наиболее высокие концентрации эритропоэтина, ферритина, и цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, маркера активности иммунной системы СРБ у пациентов COVID-19 и анемией. Получены убедительные данные, что у пациентов COVID-19 развивается определенный тип анемии – АХЗ. У пациентов с АХЗ выявлены пониженные уровни маркеров анемии – трансферрина и ОЖСС и иммунорегуляторного цитокина ИНФ-γ. Наличие повышенных концентраций эритропоэтина могут свидетельствовать о возможностях организма по механизму обратной связи стимулировать эритропоэз для компенсации снижения количества эритроцитов и гемоглобина. Высокие уровни ферритина отражают высокую активность воспаления, а также его участие в патогенезе АХЗ посредством связывания имеющегося в крови свободного железа. Снижение уровней трансферрина и ОЖСС может указывать на умеренное нарушение транспорта и депонирование железа в организме.

Увеличение концентраций ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-альфа и СРБ свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который характерен для COVID-19 и нарастает

Таблица 6

Показатели клинической информативности маркеров анемии у больных с COVID-19

Показатели	Пороговое значение (cut-off)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Область под кривой AUC	95% доверительный интервал	Достоверность, p
Эритроциты	3,34	100	62,5	0,969	0,918–1,0	0,0001
Гемоглобин	96,5	100	75	0,985	0,951–1,0	0,0001
Эритропоэтин	49,885	100	75	0,966	0,915–1,0	0,0001
Ферритин	1477	91	62	0,8	0,620–0,961	0,011
Трансферрин	1,125	97	75	0,853	0,699–1,0	0,002
ОЖСС	33	94	62,5	0,85	0,693–1,0	0,002

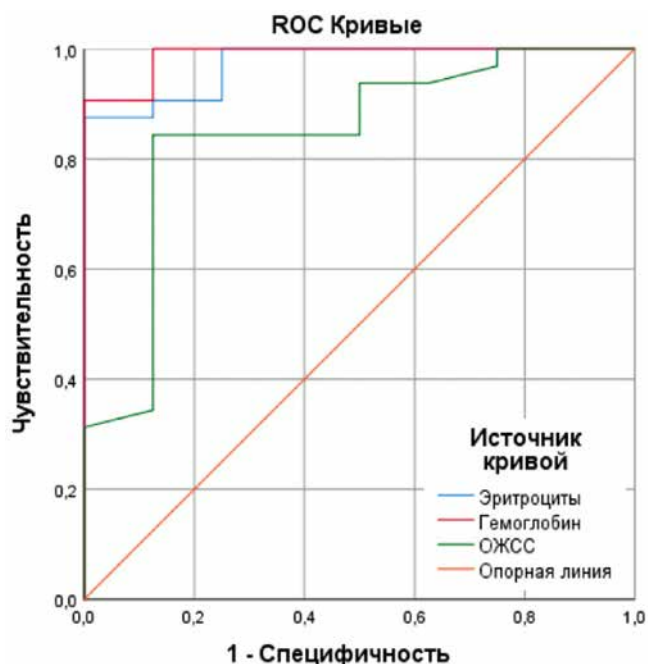


Рисунок 1. Графическое представление некоторых маркеров АХЗ на фоне COVID-19

в случае развития у пациентов более выраженной анемии. Компенсаторно повышается уровень противовоспалительного ИЛ-10. Все эти факторы в совокупности могут приводить к развитию нормохромной, нормоцитарной анемии различной степени тяжести у пациентов с COVID-19.

По результатам проведенного корреляционного анализа выявлено различное влияние цитокинов на эритропоэз, транспортную функцию и синтез гемоглобина. Негативное влияние на количество гемоглобина оказывает высокая концентрация СРБ ($r = -0,5$). Положительно воздействуют на концентрацию эритроцитов противовоспалительный ИЛ-10 ($r = 0,9$), и иммунорегуляторный цитокин ИНФ- γ ($r = 0,8$). Выявлена также высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и провоспалительным ИЛ-6 ($r = 0,9$), умеренная взаимосвязь с противовоспалительным ИЛ-10 ($r = 0,5$). Обнаружены умеренные корреляции между уровнем эритропоэтина, провоспалительным ИЛ-1 β ($r = 0,5$) и СРБ ($r = 0,6$).

Влияние исследуемых цитокинов на эритропоэз и повышение количества гемоглобина может реализовываться посредством действия этих цитокинов на параметры обмена железа и синтез гепсидина. По результатам корреляционного анализа отмечается влияние высокого уровня ИЛ-1 β на снижение концентрации железа в сыворотке ($r = -0,5$). Повышение уровня противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 стимулирует выработку гепсидина ($r = 0,5$), а высокая концентрация ФНО- α в сыворотке крови снижает выработку гепсидина ($r = -0,4$), ОЖСС ($r = -0,4$), трансферрина ($r = -0,4$) и железа ($r = -0,5$).

Установлено влияние исследуемых цитокинов на обмен железа, транспортировку и синтез гемоглобина, а также эритропоэз. Негативная корреляционная связь между ИЛ-1 β и уровнем железа у пациентов с АХЗ наиболее вероятно обусловлена доказанным стимулирующим влиянием этого цитокина на синтез гепсидина. Повышение

уровня гепсидина приводит к снижению абсорбции железа в кишечнике и реутилизации железа из макрофагов, что ведёт к уменьшению доступности железа для синтеза гемоглобина. Все это может способствовать развитию анемии у пациентов с хроническими заболеваниями и переносящих COVID-19 [39, 40]. Умеренная корреляционная взаимосвязь между высоким уровнем ИЛ-10 и высокими показателями ферритина ($r = 0,5$) у пациентов с АХЗ может объясняться тем, что ИЛ-10 способен снижать активность воспалительных процессов, которые могут отягощать развитие анемии. Это приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, высокие концентрации которых ингибируют выработку гепсидина. Негативная корреляционная связь между повышенным уровнем ФНО-альфа и концентрацией гепсидина ($r = -0,4$), ОЖСС ($r = -0,4$), трансферрина ($r = -0,4$) и железа ($r = -0,5$) у пациентов с АХЗ показывает, что высокий уровень ФНО-альфа негативно отражается на основных маркерах анемии и может отягощать проявления АХЗ при COVID-19.

С использованием ROC-кривых были проанализированы все маркеры анемии в дифференциальной диагностике пациентов COVID-19 с анемиями. Наибольшая диагностическая значимость установлена для гемоглобина (26% от нижней границы референса), эритроцитов (16,5% от нижней границы референса) и ОЖСС (18,7% от нижней границы референса). Полученные данные представлены в виде графиков ROC-кривых на рисунке 1.

Мы определили, что чувствительность маркеров была разной, но их специфичность не оказалась достаточно высокой, поэтому нужно использовать методы математического моделирования результатов с использованием логистической регрессии, которая позволяет разработать модель, обладающую более высокими показателями клинической информативности.

Заключение

У пациентов COVID-19 с АХЗ выявлены наиболее высокие концентрации эритропоэтина, ферритина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа и СРБ. Полученные результаты отражают высокую активность воспалительного процесса и его значимого негативного влияния на основные маркеры анемии и эритропоэз. Дополнительно было отмечено снижение уровня трансферрина и ОЖСС, что указывает на изменения транспортной функции при обмене железа.

По результатам корреляционного анализа установлено, что, исследуемые цитокины имеют различное влияние на эритропоэз, показатели гемограммы и маркеры обмена железа, стимулируя или подавляя образование эритроцитов, а также воздействуя на уровень гемоглобина и железа в организме.

Для дифференциальной диагностики анемии у пациентов с COVID-19 были проанализированы различные маркеры с помощью ROC-кривых и рассчитаны их пороговые значения. Наиболее подходящими маркерами для диагностики АХЗ в исследуемой патологии явились гемоглобин, эритроциты и ОЖСС.

Список литературы / References

1. Казаков С.П., Алимбарова А.М., Чиркова Е.Ю. и др. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1, С. 53–54. – EDN: KASAEV
2. Kazakov S.P., Alimbarova A.M., Chirkova E. Yu. et al. Study of the effectiveness of test systems based on the immunochemical method for determining specific antibodies of the IgM, IgG classes to the SARS-CoV-2 coronavirus. // Journal of Infectology. – 2021. – Vol. 13, No. 1, S. 1. – P. 53–54. (In Russ.) EDN: KASAEV
3. Казаков С.П., Давыдова Н.В., Пугков С.Б. и др. Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19. // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – № 4(6). – С. 29–37. – DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29–37. – EDN: HMEEUQ
4. Kazakov S.P., Davydova N.V., Putkov S.B., et al. Duration and intensity of the humoral immune response in healthcare workers who have had COVID-19. // Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital. – 2021. – No. 4 (6). – P. 29–37. (In Russ.). DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29–37. – EDN: HMEEUQ
5. Эсауленко, Н. Б., Ткаченко О. В., Казаков С. П. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19. // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – № 2(4). – С. 54–58. – EDN: SYONWX
6. Esaulenko, N. B., Tkachenko O. V., Kazakov S. P. Study of the features of the microbial landscape and resistance of microorganisms in patients with COVID-19. // Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. – 2021. – No. 2 (4). – P. 54–58. (In Russ.). EDN: SYONWX
7. Казаков С.П., Пугков С.Б., Мудров В.П. и др. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19. // Лабораторная медицина. – 2022. – № 13. – С. 7–14. – DOI: 10.58953/15621790.2022.13.7. – EDN: CROMIB
8. Kazakov S.P., Putkov S.B., Mudrov V.P., et al. The Importance of Systemic Inflammatory Markers in Assessing the Severity of COVID-19 Patients. // Laboratory Medicine. – 2022. – No. 13. – P. 7–14. (In Russ.). DOI: 10.58953/15621790.2022.13.7. – EDN: CROMIB
9. Казаков С.П., Сухорухов А.А., Алимбарова А.М. и др. Диагностические возможности иммуноферментного анализа для определения специфических антител классов IGM, IGA, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. // Гостеприимная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 61–68. – DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.63.37.012. – EDN: MRGXLA
10. Kazakov S.P., Sukhorukov A.A., Alimbarova A.M., et al. Diagnostic capabilities of enzyme-linked immunosorbent assay for determining specific antibodies of the IGM, IGA, and IgG classes to the SARS-CoV-2 coronavirus. // Hospital Medicine: Science and Practice. – 2022. – Vol. 5, No. 2. – P. 61–68. (In Russ.). DOI: 10.34852/GM3CVKG.2022.63.37.012. – EDN: MRGXLA
11. Пугков С.Б., Н.В. Давыдова, С.П. Казаков. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19. // Медицинский алфавит. – 2023. – № 23. – С. 11–17. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-23-11–17. – EDN: EQUAVZ
12. Putkov S.B., N.V. Davydova, S.P. Kazakov. Study of inflammation markers and their diagnostic efficiency in patients with COVID-19. // Medical alphabet. – 2023. – No. 23. – P. 11–17. – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-23-11–17. – EDN: EQUAVZ
13. Молодова А.И., Павлов А.И., Казаков С.П., Каракозов А.Г. Исследование гематологических, биохимических и коагуляционных маркеров, их диагностической эффективности при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19. // Медицинский алфавит. – 2024. – № 20. – С. 18–25. – DOI: 10.33667/2078-5631-2024-20-18–24. – EDN: JWBVAN
14. Molodova A.I., Pavlov A.I., Kazakov S.P., Karakozov A.G. Study of hematological, biochemical and coagulation markers, their diagnostic efficiency in toxic hepatitis in patients with COVID-19. // Medical alphabet. – 2024. – No. 20. – P. 18–25. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2024-20-18–24. – EDN: JWBVAN
15. Пугков С.Б., Давыдова Н.В., Троян В.Н., Казаков С.П. Исследование взаимосвязи маркеров воспаления с КТ-признаками патологических изменений лёгких у пациентов с COVID-19. // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2024. – № 2(16). – С. 22–31. – DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-2-22–31. – EDN: FKZVLH
16. Putkov S.B., Davydova N.V., Troyan V.N., Kazakov S.P. Study of the relationship between inflammation markers and CT signs of pathological changes in the lungs in patients with COVID-19. // Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. – 2024. – No. 2 (16). – P. 22–31. (In Russ.). DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-2-22–31. – EDN: FKZVLH
17. Извеков А.А., Капто О.В., Хритинин Д.Ф. и др. Применение рефлексотерапевтических методов в лечении транзиторных поствакцинальных реакций после иммунизации от COVID-19. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 7. – С. 504–510. – DOI: 10.33920/med-01-2107-02. – EDN: ITOOKF
18. Izvekov A.A., Kapto O.V., Khritinin D.F., et al. Application of reflexotherapy techniques in the treatment of transient post-vaccination reactions after immunization against COVID-19. // Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2021. – No. 7. – P. 504–510. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2107-02. – EDN: ITOOKF
19. Ignatiev S.A., Alekseev I.B., Kazakov S.P. et al. Some Features of the Development of AMD and Other Diseases of the Posterior Pole Associated with the Virus Carrier and the Novel Coronavirus Disease COVID-19. // International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. – 2021. – Vol. 7, No. 5. – P. 127–137. – DOI: 10.11648/j.ijcems.20210705.11. – EDN: ZZIMFH
20. Маев И.В., Шобуров Р.И., Павлов А.И. и др. Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 12. – С. 1413–1420. – DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021. – EDN: KWCBFM
21. Maev I.V., Shaburov R.I., Pavlov A.I., et al. Treatment of toxic hepatitis in patients who have had COVID-19. // Therapeutic archive. – 2022. – Vol. 94, No. 12. – P. 1413–1420. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021. – EDN: KWCBFM
22. Малинникова, Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2(33). – С. 18–32. – DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18–32. – EDN: RZEBGJ
23. Malinnikova, E. Yu. New coronavirus infection. Today's look at the 21st century pandemic. // Infectious diseases: news, opinions, training. – 2020. – Vol. 9, No. 2 (33). – P. 18–32. (In Russ.). DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18–32. – EDN: RZEBGJ
24. Казаков, С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов. // Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / Под редакцией академика РАН И.В. Поддубной. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "Экон-Информ", 2022. – С. 4–26. – EDN: FLXCT
25. Kazakov, S.P. Vaccines against a new coronavirus infection: mechanisms of action, possibilities of their use in oncohematological patients. // Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic / Edited by Academician of the Russian Academy of Sciences I.V. Poddubnaya. – Moscow: Limited Liability Company "Econ-Inform Publishing House", 2022. – P. 4–26. (In Russ.). EDN: FLXCT
26. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Пугков С.Б. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации («КовиВак»). // Медицинский алфавит. – 2022. – № 6. – С. 18–24. – DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-18–24. – EDN: GDAHVS
27. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Putkov S.B. Evaluation of the effectiveness of the humoral immune response after vaccination with "CoViVakom". // Medical alphabet. – 2022. – No. 6. – P. 18–24. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-18–24. – EDN: GDAHVS
28. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. и др. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации («Спутник V») с использованием различных наборов реагентов. // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 469–480. – DOI: 10.15789/2220-7619-VRK-1977. – EDN: XMORIA
29. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., et al. Analysis and comparative evaluation of the effectiveness of the humoral immune response after vaccination with Sputnik V using various reagent kits. // Infection and immunity. – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. 469–480. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-VRK-1977. – EDN: XMORIA
30. Арзуманян В.Г., Белохвостикова Т.С., Вавилова Т.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика: Учебник в 2 томах / Том 2. – Москва: ООО «Лабдиаг», 2018. – 624 с. – ISBN: 978-5-94789-801-9. – EDN: YSYFDJ
31. Arzumanyan V.G., Belokhovostikova T.S., Vavilova T.V., et al. Clinical laboratory diagnostics: Textbook in 2 volumes / Volume 2. – Moscow: ООО "Labdiag", 2018. – 624 p. (In Russ.). SBN: 978-5-94789-801-9. – EDN: YSYFDJ
32. Пугков С.В., Давыдова Н., Казаков С.П. Лабораторные индикаторы воспаления в развитии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. // Клиника Клиническая. – 2024. – Vol. 558. – P. 119179. – DOI: 10.1016/j.cca.2024.119179. – EDN: QEULCG
33. Kostyuk S.A., Simirsky V.B., Gorbich Yu. A. et al. Цитокиновый шторм при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2021. – № 1. – С. 41–52. – EDN: HEGGSJ
34. Kostyuk S.A., Simirsky V.V., Gorbich Yu. L., et al. Cytokine storm in COVID-19 // International reviews: clinical practice and health. – 2021. – No. 1. – P. 41–52. (In Russ.). EDN: HEGGSJ
35. Давыдова Н., Пугков С., Казаков С.П. The study of the level of interleukin-6 and gamma interferon in patients with COVID-19. // Клиника Клиническая. – 2024. – Vol. 558. – P. 119180. – DOI: 10.1016/j.cca.2024.119180. – EDN: RENGWU
36. Давыдова Н.В., Пугков С.Б., Казаков С.П. Исследование уровня интерлейкина 17A при COVID-19. // Интерпретация результатов лабораторных исследований: Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 01–03 апреля 2024 года. – Москва: Блок-Принт, 2024. – С. 74–75. – EDN: BRPHYT
37. Davydova N.V., Putkov S.B., Kazakov S.P. Study of the level of interleukin 17A in COVID-19. // Interpretation of the results of laboratory studies: Proceedings of the XXIX All-Russian scientific and practical conference with international participation, Moscow, April 01–03, 2024. – Moscow: Blok-Print, 2024. – P. 74–75. (In Russ.). EDN: BRPHYT
38. Казаков С.П., Марченкова М.А., Крюков Е.В. и др. Роль цитокинов в патогенезе анемии у пациентов с COVID 19 (обзор литературы и результаты собственных исследований). // Лабораторная медицина. – 2024. – Том 15, № 3–4. – С. 5–18. DOI: 10.58953/15621790.2024.15.3-4.5
39. Kazakov S.P., Marchenkova M.A., Kryukov E.V. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of anemia in patients with COVID 19 [literature review and results of our own research]. // Laboratory medicine. – 2024. – Vol. 15, No. 3–4. – P. 5–18. (In Russ.). DOI: 10.58953/15621790.2024.15.3-4.5
40. Давыдова Н.В., Пугков С.Б., Решетняк Д.В., Казаков С.П. Исследование взаимосвязей и диагностической эффективности цитокинов в оценке степени тяжести больных COVID-19. // Медицинская иммунология. 2025. – Т. 27, № 2. – С. 403–418. DOI: 10.15789/1563-0625-SIO-3067
41. Davydova N.V., Putkov S.B., Reshetnyak D.V., Kazakov S.P. Study of the relationships and diagnostic efficiency of cytokines in assessing the severity of patients with COVID-19. // Medical Immunology, 2025. – Vol. 27, No. 2. – P. 403–418. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-SIO-3067
42. Wang X, Tang G, Liu Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – p. 1033674. DOI: 10.3389/fphar.2022.1033674
43. Пугков С.Б., Давыдова Н.В., Гузеева О.Е., Казаков С.П. Пороговые значения исходных лабораторных маркеров в оценке прогноза степени тяжести и исхода COVID-19 // Сборник тезисов научно-практической конференции в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (PKM 2021); Москва, 19–21 октября 2021 года. – М.: У Никитских ворот. 2021. – С. 168.
44. Putkov S.B., Davydova N.V., Guzeeva O.E., Kazakov S.P. Threshold values of initial laboratory markers in assessing the prognosis of the severity and outcome of COVID-19 // Collection of abstracts of the scientific and practical conference within the framework of the VII Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2021); Moscow, October 19–21, 2021. – M.: At the Nikitsky Gate, 2021. – P. 168. (In Russ.).
45. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 344–349. – DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344–349. – EDN: PDIJBV
46. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V., et al. Anemia in chronic diseases: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignant neoplasms and possible approaches to classification // Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. – 2019. – Vol. 12, No. 3. – P. 344–349. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344–349. – EDN: PDIJBV
47. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А. и др. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 9–10. – С. 691–698. – DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691–698. – EDN: HCBMUZ
48. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoriev M.A., et al. The Importance of Iron and Cytokine Metabolism in the Pathogenesis of Anemia in Rheumatological Patients // Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 98, No. 9–10. – Pp. 691–698. (In Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691–698. – EDN: HCBMUZ
49. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П. и др. Математическое моделирование в дифференциальной диагностике анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов. // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 24–32. – DOI: 10.26787/nycha-2686-6838-2024-26-6-24–32. – EDN: MHPRUU
50. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., et al. Mathematical Modeling in the Differential Diagnosis of Anemia of Chronic Diseases and Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Joint Diseases. // Medical and Pharmaceutical Journal Pulse. – 2024. – V. 26, No. 6. – P. 24–32. (In Russ.). DOI: 10.26787/nycha-2686-6838-2024-26-6-24–32. – EDN: MHPRUU

28. Вуд, Мари Э. Секреты гематологии и онкологии / / Мари Э. Вуд, Пол А. Бунн; Пер. с англ. под ред. Ю. Н. Токарева, А. Е. Бухны. – 2. изд., испр. – Москва, СПб.: Бином, Нев. Дialect. – 2001. – 558 с. ISBN 5-7989-0217-X
Wood, Marie E. Secrets of Hematology and Oncology / / Marie E. Wood, Paul A. Bunn; Transl. from English, edited by Yu. N. Tokarev, A. E. Bukhna. – 2nd ed., corrected. – Moscow, St. Petersburg: Binom, Nev. Dialect. – 2001. – 558 p. (In Russ.). ISBN 5-7989-0217-X
29. Абрамов М. Г., Гринштитун П. Д., Воробьев П. А. и др. Руководство по гематологии; под ред. А. И. Воробьева. – Изд. 4-е. – Москва: НБЮ ДИАМЕД, 2007. – 1275 с. ISBN 978-5-88107-074-8
Abramov M. G., Grinshutun P. D., Vorobyov P. A. et al. Handbook of Hematology; edited by A. I. Vorobyova. – Ed. 4th. – Moscow: NEW DIAMED, 2007. – 1275 p. (In Russ.). ISBN 978-5-88107-074-8
30. Рукавицын О. А., Удалова В. Ю., Агеева Т. А. и др. Гематология: национальное руководство / – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа («ЭОТАР-Медиа»), 2024. – 916 с. – ISBN 978-5-9704-8188-2. – DOI: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916. – EDN: CELAAZ
Rukavitsyn O. A., Udalova V. Yu., Ageeva T. A. et al. Hematology: national guide / – 2nd edition, revised and expanded. – Moscow: Limited Liability Company Publishing Group "GEOTAR-Media", 2024. – 916 p. – ISBN 978-5-9704-8188-2. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916. – EDN: CELAAZ
31. Галайко М. В., Зенина М. Н., Казаков С. П. и др. Анемии. Краткое руководство для практикующих врачей всех специальностей – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа («ЭОТАР-Медиа»), 2021. – 352 с. – ISBN: 978-5-9704-6293-5. – DOI: 10.33029/9704-6293-5-ANM-2021-1-352. – EDN: JHZSGD
Galayko M. V., Zenina M. N., Kazakov S. P., et al. Anemias. A Brief Guide for Practitioners of All Specialties – 2nd Edition, Revised and Supplemented. – Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group, Limited Liability Company, 2021. – 352 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-6293-5. – DOI: 10.33029/9704-6293-5-ANM-2021-1-352. – EDN: JHZSGD
32. Кудряшов С. К., Канишев Ю. Н., Пушков С. Б. и др. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВК им. Н. Н. Бурденко / Том 51. – Москва: Издательство «Эко-Пресс», 2016. – 220 с. – ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFVZ
Kudryashov S. K., Kanishev Yu. N., Putkov S. B., et al. Instructions for the preanalytical stage (procedure for collection, storage, and transportation) with biomaterial for laboratory research at the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital / Vol. 51. – Moscow: Eco-Press Publishing House, 2016. – 220 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFVZ
33. Авдеев С. Н., Адамьян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 249 с. – EDN: AUQCCCK
Avdeev S. N., Adamyan L. V., Alekseeva E. I., et al. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. – 249 p. (In Russ.). EDN: AUQCCCK
34. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health // Organ Tech Rep Ser. – 1968. – № 405. – 3. 5–37. PMID: 4975372. (PubMed) Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health // Organ Tech Rep Ser. – 1968. – No. 405. – 3. 5–37. (In Russ.). PMID: 4975372. (PubMed)
35. 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 & Rheumatology. – 2011. – Vol. 63. – P. 3672–3680;
36. Worwood M, May A. Iron deficiency anemia and iron overload. // In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). // Dacie and Lewis Practical Haematology. – 11-th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. – 2011. – P. 175–200.
37. Mukaka, M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. // Malawi Medical Journal. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 69–71.
38. Mandrek, J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. // Journal of Thoracic Oncology. – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. 1315–1316.
39. Недомолкина С. А., Зуйкова А. А., Недомолкин С. В. Особенности секреции цитокинов при анемии хронических заболеваний // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20. – № 5. – С. 19–21.
Nedomolkina S. A., Zuykova A. A., Nedomolkin S. V. Features of cytokine secretion in anemia of chronic diseases // Practical medicine. – 2022. – Vol. 20. – No. 5. – P. 19–21. (In Russ.).
40. Шарифутдинова Д. Р., Лутфулина Р. А., Болдырева А. М., Круг-Йенсен О. А., Ионов О. В., Дегтярев Д. Н. Гепсидин: перспективы применения в качестве диагностического биомаркера дефицита железа и воспаления у новорожденных. Обзор литературы. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 38–46. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-3-38-46
Sharafutdinova D. R., Lutfullina R. A., Boldyreva A. M., Krog-Jensen O. A., Ionov O. V., Degtyarev D. N. Hepcidin: prospects for use as a diagnostic biomarker of iron deficiency and inflammation in newborns. Literature review. // Neonatology: news, opinions, training. – 2023. – Vol. 11, No. 3. – P. 38–46. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-3-38-46

Статья поступила / Received 01.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 27.02.2025
Принята в печать / Accepted 03.03.2025

Сведения об авторах

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования¹, начальник центра клинической лабораторной диагностики, главный лаборант², президент⁷. E-mail: gvkg.cikd@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6528-1059, SPIN-код: 5560-3931, Scopus ID – 57211351588, AuthorID: 185903
Марченкова Маргарита Александровна, студент 6-го курса Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем⁵. E-mail: kystowaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7072-3069
Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, начальник³. ORCID ID: 0000-0002-8396-1936, SPIN-code 3900-3441, ScopusAuthor ID 57208311867
Сахин Валерий Тимофеевич, к.м.н., начальник отделения реанимации и интенсивной терапии кардиоцентра⁴. E-mail: SahinVT@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5445-6028, SPIN – code 4895-5411, ScopusAuthor ID 57202257475
Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, главный гематолог Минобороны России, начальник гематологического центра², профессор кафедры гематологии⁵. E-mail: ngc@list.ru. ORCID: 0000-0002-1309-7265, ScopusAuthor ID 6701436358
Путков Станислав Борисович, зав. отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований, врач клинической лабораторной диагностики ЦКЛА². E-mail: gvkg.cikd@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278
Аглетдинов Эдуард Феликсович, д.м.н., зам. генерального директора по научной работе⁶. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020.
Усай Людмила Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем⁵. E-mail: usaylee@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4740-2667

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНЦК ФМБА России), Москва, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневецкого» Минобороны России, Московская область, Красногорск, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁶ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики (РАМЛАД), Москва, Россия

Автор для переписки: Казаков Сергей Петрович. E-mail: gvkg.cikd@mail.ru

About authors

Kazakov Sergey P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy of Academy of Postgraduate Education¹, head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics, chief laboratory assistant², president⁷. E-mail: gvkg.cikd@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6528-1059, SPIN-code: 5560-3931, Scopus ID – 57211351588, AuthorID: 185903
Marchenkova Margarita A., 6th-year student at Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems⁵. E-mail: kystowaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7072-3069
Kryukov Evgeny V., DM Sci (habil.), pofessor, academician of the Russian Academy of Sciences, head³. ORCID ID: 0000-0002-8396-1936, SPIN-code 3900-3441, ScopusAuthor ID 57208311867
Sakhin Valery T., PhD Med, head of Resuscitation and Intensive Care Dept of the Cardiology Center⁴. E-mail: SahinVT@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5445-6028, SPIN – code 4895-5411, ScopusAuthor ID 57202257475
Rukavitsyn Oleg A., DM Sci (habil.), professor, chief hematologist of the Russian Ministry of Defense, head of Hematology Center², professor at Dept of Hematology⁵. E-mail: ngc@list.ru. ORCID: 0000-0002-1309-7265, ScopusAuthor ID 6701436358
Putkov Stanislav B., head of Dept of Clinical Infectious and Immunological Research, clinical laboratory diagnostics doctor of Central Clinical Laboratory Diagnostics Center². E-mail: gvkg.cikd@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278
Agletdinov Eduard F., DM Sci (habil.), science director⁶. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020.
Usay Lyudmila I., PhD Med, associate professor, at Dept of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems⁵. E-mail: usaylee@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4740-2667

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

³ S. M. Kirov's Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁴ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Moscow region, city district Krasnogorsk, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁶ JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia

⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

Corresponding author: Kazakov Sergey P. E-mail: gvkg.cikd@mail.ru

For citation: Kazakov S. P., Marchenkova M. A., Kryukov E. V., Sakhin V. T., Rukavitsyn O. A., Putkov S. B., Agletdinov E. F., Usay L. I. Research of the interrelationships of anemia markers and cytokines in COVID 19 patients and their clinical informative value. Medical alphabet. 2025; (5): 17–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-17-24>

