МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ВОРОТНИКОВ ИЛЬЯ МИХАЙЛОВИЧ

ВЛИЯНИЕ ДОНАЦИЙ КРОВИ НА ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Разин Владимир Александрович

Ульяновск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ……... 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ …….. 11
1.1. Медико-социальное значение донорства крови …….. 11
1.2. Формирование анемии и железодефицитных состояний у доноров крови ……... 14
1.3. Этиология и патогенез анемии и железодефицитных состояний у доноров крови ……... 17
1.4. Донорство крови и сердечно-сосудистые заболевания …….. 20
1.5. Генетические факторы, влияющие на развитие анемии у доноров крови …….. 25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …… 29
2.1. Дизайн и этапы исследования …….. 29
2.2. Объект исследования ……. 31
2.3. Методы исследования …… 36
2.3.1. Клинические методы обследования …….. 36
2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования ….. 35
2.4. Статистическая обработка данных …… 38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ …….. 40
3.1. Развитие анемии у доноров цельной крови с артериальной гипертензией …….. 42
3.2. Развитие анемии у доноров плазмы с артериальной гипертензией 47
3.3. Динамика показателей артериального давления по данным СМАД у доноров с артериальной гипертонией …….. 53
3.4. Многофакторный анализ факторов развития анемии у доноров … 66
3.5. Генетические предпосылки к развитию анемии у доноров крови … 76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……. 83
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ …….. 91
ВЫВОДЫ ……... 92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …….. 93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ …… 94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …… 95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Развитие донорства является одной из значимых задач мировой медицины. Перечень показаний к переливанию крови и её компонентов очень широк и включает в себя проведение сердечно-сосудистых хирургических вмешательств, операций по трансплантации, тяжелые травмы и некоторые онкологические заболевания [168].

Соответственно, миссия любой национальной службы крови состоит в 100%-м самообеспечении страны качественными и безопасными компонентами крови и лекарственными препаратами из плазмы крови, сохранение, увеличение и рациональное использование донорского потенциала [27]. В связи с этим сохранение здоровья доноров приобретает первостепенное значение.

Данные о влиянии донорства крови на здоровье весьма противоречивы, однако сведения о негативных эффектах донаций продолжают накапливаться. Одним из наиболее распространенных рисков для регулярных доноров крови является дефицит железа и дальнейшее развитие железодефицитной анемии (ЖДА) [97, 7, 13]. Каждое донорство цельной крови или десять донаций плазмы вызывают потерю 200-250 мг железа. В свою очередь дефицит железа в организме приводит к нарушениям во внутренней среде организма (эндоэкологическим сдвигам), которые могут сопутствовать развитию соматической патологии, в частности артериальной гипертензии [5].

Особенно актуальна эта информация для доноров, которые имеют сопутствующие заболевания, в частности, артериальную гипертензию (АГ), первая степень которой не является противопоказанием к донации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364). При этом АГ присутствует более чем у трети взрослого населения (у 30-45%), является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидизаций в мире [33, 39, 20].

Артериальная гипертензия нередко сочетается с другими заболеваниями, что может способствовать изменению ее течения. В частности, имеются данные о наличии взаимосвязи между артериальной гипертензии и анемией. Анемия снижает качество жизни лиц с гипертонией, а также может считаться одним из факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности, усугубляя выраженность симптомов, увеличивая частоту госпитализаций и повышая риск смерти в несколько раз [3]. Соответственно, нельзя исключить тот факт, что донорство крови может усугублять течение имеющихся у доноров заболеваний, в частности артериальной гипертензии.

Несмотря на это в большинстве стран никаких превентивных мероприятий не проводится, в то время как сбор данных о влиянии частоты и вида донаций, наследственной предрасположенности на течение и развитие соматической патологии у доноров, был бы полезным для формирования групп риска и проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на большое число научных работ, изучавших распространённость анемии у доноров цельной крови, исследования на данную тему, проведенные в динамике нескольких лет наблюдения единичны [69, 102, 16]. Кроме того, очевиден явный недостаток сведений о развитии анемии у доноров плазмы – как в англо-, так и в русскоязычной литературе такие публикации немногочисленны [30, 157], в них отсутствуют данные о влиянии частоты донации плазмы на развитие анемии, нет пролонгированных исследований.

Нами так же выявлен дефицит работ, посвященных донорам с сопутствующей патологией. В частности, имеется всего несколько работ, в которых изучается влияние донаций крови на уровень артериального давления у лиц с сопутствующей артериальной гипертензией, при этом информация о том, имеет ли какое-либо значение возникающая анемия, нигде не фигурирует [145, 72].

Важным слагающим здоровья доноров крови является наличие генетической предрасположенности к развитию тех или иных заболеваний.

Сейчас эти исследования только набирают обороты и большинство из них касаются изучения однонуклеотидных полиморфизмов [40, 93, 86]. В частности, представлены данные об их ассоциации с параметрами состояния железа и показателями эритроцитов, что может быть полезным для разработки схем регулярности донаций в зависимости от генетических данных [40, 93, 97]. Еще один перспективный инструмент для исследования генетической предрасположенности у доноров – наследственность по HLA системе – практически не изучалась, а потому исследование её особенностей у доноров крови представляет собой большой научный интерес.

Цель исследования: оценить влияние донаций цельной крови и плазмы на показатели артериального давления и дефицит железа у лиц с артериальной гипертензией 1 степени низкого и умеренного риска.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности дефицита железа, развитие анемии у доноров цельной крови или плазмы с артериальной гипертензией 1 степени.

2. Оценить динамику показателей артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления у лиц с артериальной гипертонией, являющихся донорами цельной крови или плазмы, в зависимости от развития анемии через 1 год после начала донаций.

3. Провести анализ влияния факторов риска (пол, возраст, курение), типа и кратности донаций крови на вероятность развития анемии у доноров цельной крови или плазмы, в том числе страдающих артериальной гипертензией 1 степени.

4. Изучить влияние HLA-генотипа на формирование анемии у доноров цельной крови или плазмы с артериальной гипертензией.

Научная новизна исследования. Проведено комплексное изучение показателей крови у доноров с артериальной гипертонией в зависимости от частоты и вида донации, выявлены особенности развития анемии в разных группах (доноры цельной крови или плазмы, доноры с АГ и без АГ).

Установлено, что частота развития дефицита железа в 3,5 раза выше у доноров с АГ, чем у доноров без АГ.

Проведено сравнение параметров артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД), исходно и после года донаций крови или плазмы, установлено, что у доноров с АГ у которых развилась анемия, отмечается рост систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), вариабельности САД и ДАД, скорости утреннего подъема ДАД.

Установлено, что пол, возраст, тип и кратность донации крови влияют на вероятность развития анемии у доноров крови с АГ и без АГ. На основании полученных данных разработана программа ЭВМ для определения режима донаций цельной крови и плазмы, в том числе у лиц с артериальной гипертонией (авторское свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2020665382 от 26.11.2020 г.).

Проведено изучение генетической предрасположенности доноров с артериальной гипертензией к развитию анемии по данным HLA-типирования, выявлена связь между наличием HLA B7 и развитием анемии у доноров крови с АГ и без АГ.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании комплексного анализа, включившего в себя результаты 1 года наблюдения за донорами крови с АГ, выявлены основные факторы, способствующие развитию анемии. На основании полученных данных уточнено влияние дефицита железа на показатели АД по данным суточного мониторирования АД в зависимости от донаций крови.

Компьютерная программа, разработанная на основании этих данных, может стать основой профилактической стратегии, позволяя регулировать кратность донаций, что в перспективе будет способствовать сохранению здоровья доноров и профилактике не только развития анемии, но и неблагоприятного течения АГ.

Выявленные формирования дефицита железа на практике позволили дифференцировать подход к донациям у здоровых лиц и страдающих с АГ,

предотвращая ухудшение течения АГ и, соответственно, снижая риск развития дальнейших сердечно-сосудистых осложнений. Разработанная компьютерная программа для профилактики анемии у доноров крови может быть широко востребована в клинической практике не только для лиц с АГ, но и доноров с нормальным АД.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на анализе научной литературы, посвященной изучению медико-социальных проблем донорства, особенностям формирования железодефицитных состояний у доноров крови и плазмы, проблемам взаимовлияния донорства и кардиоваскулярной патологии. Для выполнения исследования проведен анализ 100 лиц с артериальной гипертензией 1 степени, являющихся донорами крови и плазмы, и 100 здоровых доноров крови и плазмы без артериальной гипертензии. В ходе работы было проведено общеклиническое, лабораторное исследование, а также анализ показателей суточного мониторирования АД и проведение HLA-генотипирования. В основу статистической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной статистики (U-критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Фишера, Хи-квадрат), которые позволяют оценить степень различия даже при небольшой численности сравниваемых групп и не имеют нормального распределения параметров. Различия распределений считали значимыми при $p<0,05$. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Вероятность развития анемии не зависит от наличия артериальной гипертензии 1 степени у доноров крови. Частота развития латентного дефицита железа у доноров цельной крови с артериальной гипертензией в 3,5 раза выше по сравнению с донорами без АГ.
2. У доноров крови страдающих артериальной гипертензией 1 степени, отмечается прямая связь между развитием анемии через 12 месяцев после

первой донации и ухудшением показателей СМАД, таких как среднего значения систолического АД (сутки, день), среднего значения диастолического АД (сутки, день), вариабельности САД (сутки, день), вариабельности ДАД (сутки, день).

3. По данным многофакторного анализа у доноров с АГ и без АГ отмечено наличие негативного влияния таких факторов, как пол, возраст, тип донаций (донации цельной крови) и большей частоты донации на уровень гемоглобина.
4. Генотип B7 HLA повышает вероятность развития анемии у доноров крови независимо от наличия или отсутствия АГ.

Степень достоверности и апробация диссертации. Достоверность диссертации подтверждается достаточным объемом выборки, современными адекватными общепринятыми методиками исследования, использованием корректной статистической обработки. Результаты диссертационной работы представлены в виде постерных и устных докладов на всероссийских и международных научных мероприятиях: XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2020: Наука на службе практического здравоохранения» (11-12 марта 2020 года г. Ярославль, РФ), Европейский конгресс «EuroHeartCare 2020» (4-6 июня, г. Севилья, Испания). Апробация диссертационного исследования состоялась 29 сентября 2021 года с участием ведущих специалистов медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови», используются в учебном и лечебном процессах на клинических базах кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Публикации по теме диссертации. Всего по теме диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, включающих 3 статьи, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ, 1 публикация – WoS. Получено авторское свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоял в непосредственном участии во всех этапах исследования. Произведена разработка дизайна работы совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, доцентом Разиным Владимиром Александровичем. Автору принадлежит основная роль в разработке и выполнении протокола исследования, решении задач, формулировки выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведен анализ результатов лабораторных исследований доноров, статистическая обработка полученных данных, интерпретация, анализ результатов и написание текста диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Основные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.18 – внутренние болезни, в частности, следующим областям: «изучение этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний» и «совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация изложена на 111 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 23 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 169 источников литературы, из которых 38 отечественных и 131 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальное значение донорства крови

Организация донорства – сложная социальная проблема, предмет постоянной заботы государства, учреждений здравоохранения, учреждений службы крови, врачебного сообщества и всего населения в целом [23].

Переливание крови является жизненно важной терапией для многих пациентов, кто столкнулся с дорожно-транспортными происшествиями, анемией, различными хирургическими состояниями [166]. Кровь поступает от доноров крови, определяемых как «люди, которые сдают цельную кровь или продукты крови для переливания», обеспечивающих 117,4 млн. донаций крови в год [168].

Около 2-3% населения участвует в программах донорства крови [168]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показатели донорства сильно отличаются в зависимости от уровня благосостояния стран – от 4,6 донаций на 1000 человек в развивающихся странах до 33,1 донаций на 1000 человек в развитых странах [168].

Существует растущий спрос на кровь и препараты крови, который превышает текущее предложение [92, 95]. Кроме того, предполагается, что рост стареющего населения приведет к будущему увеличению спроса [95, 154]. Интересно, что в ряде отдельных учреждений во всем мире реализация программ по менеджменту донорской крови привела к сокращению её использования [131, 162]. На данном этапе развития донорской службы становится ясно, что для её успешной работы необходимо усовершенствовать меры, направленные на усиление безопасности, в первую очередь, доноров крови.

Несмотря на более чем столетнюю историю донорства крови, эффективность и безопасность различных подходов к сбору крови до сих пор не были должным образом оценены. Имеются данные о положительном и отрицательном воздействии донорства крови на здоровье. Появляется все больше

доказательств того, что донорство цельной крови может привести к длительному дефициту железа [26, 11, 62, 97]. Однако его влияние на долгосрочное здоровье еще не полностью определено. К положительным моментам донорства относят: снижение смертности [57, 63], улучшение психического здоровья у молодых и физического здоровья у пожилых доноров [100], снижение риска инфаркта миокарда [72]. Однако существует потенциальная предвзятость выбора («эффект здорового донора»), так как доноры крови являются самостоятельной группой здоровых людей [109]. Тем не менее, даже после учета «эффекта здорового донора» все еще есть свидетельства снижения смертности [57] и улучшения самооценки здоровья у доноров крови, что может отражать более здоровый образ жизни среди доноров крови [109].

Долгое время не существовало рандомизированных исследований, изучавших влияние различных интервалов между донациями на здоровье доноров. Это привело существенным различиям в подходе к осуществлению донаций в службах крови разных стран. Например, в Великобритании текущая практика состоит в том, чтобы разрешать мужчинам осуществлять донации каждые 12 недель, а женщинам – каждые 16 недель [111, 122]. В США мужчины и женщины могут делать пожертвования каждые 8 недель. Во Франции и Германии мужчины могут делать пожертвования каждые 8 недель, а женщины – каждые 12 недель [56, 112].

В этом плане новаторским стало рандомизированное исследование INTERVAL (2014). В ходе работы были проанализированы данные 50 000 доноров мужского и женского пола, которые были случайным образом распределены по группам с различными стандартными интервалами донациями (8-ми, 10-ти и 12-ти недельные интервалы у мужчин) и (12-ти, 16-ти и 41-о недельные интервалы у женщин). Исследование носило пролонгированный характер, и его конечные результаты оценивались спустя 2 года наблюдения. В результате более частое донорство по сравнению со стандартной практикой позволило собрать значительно большее количество крови, не оказав существенного влияния на качество жизни, физическую активность или

когнитивную функцию доноров, но привело к большему числу связанных с донациями симптомов, увеличению количества донорских отсрочек и дефицита железа [18, 117].

Хотя человек может добровольно принять решение о сдаче крови, он может быть отстранен от сдачи крови по причинам, связанным с безопасностью донора и / или реципиента, это называется медицинским отводом [59]. Отвод может быть временной отсрочкой или постоянным исключением из рядов доноров из-за подозрений или подтверждения наличия инфекционного, гематологического или любого другого заболевания, которое может повлиять на безопасность крови или собственное здоровье доноров [167].

Распространенность отвода от донорства варьируется в широких пределах. В Азии этот показатель сильно варьирует в зависимости от регионов – от 4,6 до 30% [45, 58, 66, 113]. Исследования в различных европейских странах демонстрируют более низкие показатели по сравнению с Азией [129]. В Африке распространенность отвода от донорства, по-видимому, сопоставима с таковой в странах со средним уровнем дохода. Например, её частота составляет 10,8% в Кот-д'Ивуаре [144] и 7% в Зимбабве [159]. Таким образом, эти исследования подтверждают, что отвод доноров крови является проблемой во всех странах, как с низким, так и высоким уровнем дохода, и приводит к нехватке запасов крови для переливания из-за отсутствия подходящих доноров [66]. Отвод донора крови – печальный опыт для донора и банка крови в целом [124].

Анализ причин отвода от донорства показывает, что в разных странах они могут отличаться, однако низкий уровень гемоглобина остается одной из главных причиной временного отвода [37,47, 115, 139, 140,147]. Например, в Турции основной причиной донорского отвода является низкий гемоглобин – 20,7%, далее следуют простуда и / или боль в горле – 17,7%, рискованное сексуальное поведение – 6,7%, гипертония – 5,6% и полицитемия 2,8% [48]. Аналогичные выводы о роли гемоглобина в отводе от донорства были опубликованы в Нидерландах [79] и странах Азии [124]. Тем не менее, в других исследованиях сообщалось, что факторы риска, связанные с инфекциями вируса

иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита В, являются основной причиной постоянных отводов от донорства в других исследованиях [60, 113].

Понимание причин отвода от донорства крови важно для разработки надлежащих профилактических стратегий в отношении выявленных состояний.

1.2. Формирование анемии и железодефицитных состояний у доноров крови

Отбор здоровых доноров и допуск их к сдачам крови является не только одной из основных функций организаций по переливанию крови, но и элементом мониторинга состояния здоровья большой группы трудоспособного населения [27, 17].

Регулярное донорство является одной из основных причин потери железа у доноров крови [16, 25, 84, 127, 151]. Развитие анемии становится одним из наиболее распространённых осложнений при сдаче крови донорами [56, 49, 90, 96, 129].

Недавно было показано, что без использования препаратов железа доноры цельной крови не способны в течение 6 месяцев восстановить свой гемоглобин и уровень железа до тех показателей, которые были до донации [116].

Проведённые исследования так же свидетельствуют о том, что доноры, у которых наблюдался отвод по причине низкого гемоглобина, гораздо реже возвращаются для повторных донаций по сравнению с теми донорами, которые от донаций не отстранялись. Hillgrove T. и соавт. (2011) выявили, что только 21% первичных доноров с низким гемоглобином вернулись к донациям в течение трех лет; среди тех, у кого отводов не было, 70% продолжили сдавать кровь. Аналогичная ситуация наблюдалась среди повторных доноров. В группе доноров, которые столкнулись с отводом по поводу низкого гемоглобина, в течение 3 лет вернулись 64%; среди тех, у кого отвода не было, процент повторных донаций был существенно выше – 91% [161].

Доноры с отводом по поводу низкого уровня гемоглобина в течение последующего периода от 4 до 5 лет сдают на 30% меньше крови даже после нормализации уровня гемоглобина по сравнению с донорами, которые не были отстранены. Поскольку отвод из-за низкого гемоглобина является весьма распространенным явлением, он, вероятно, приводит к постоянной потере большого числа добровольных доноров [121].

По результатам обследования доноров цельной крови выявлены факторы, влияющие на развитие железодефицитной анемии, к ним относятся: пол, возраст, масса тела, индекс массы тела, исходное содержание гемоглобина в крови, количество кроводач в год, донорский стаж [19].

Кроме того, формирование анемии зависит и от вида донаций. В частности, имеются работы, изучающие особенности развития анемии у доноров цельной крови и у доноров плазмы, однако чувствуется явный недостаток исследований особенностей развития ЖДФ у последних.

Донорская плазма предоставляет исходный материал для дальнейшего производства лекарственных препаратов, таких как альбумин, иммуноглобулин и факторы свертывания крови [83]. Поэтому сохранение пула доноров плазмы имеет важное медицинское значение.

Циркулирующее в плазме железо представляет собой небольшую часть общего железа в организме. Плазма содержит в среднем 4 мг железа по сравнению с 250 мг в гепатоцитах, 500 мг в макрофагах, 2500 мг в эритроцитах и 150 мг в костном мозге [68]. Кроме того, во время плазмафереза доноры получают свои эритроциты обратно, соответственно, запасы железа не должны снижаться [130]. Однако есть исследования, свидетельствующие о том, что при регулярном плазма- и тромбоцитаферезе даже у лиц, не сдающих кровь и эритромассу, отмечаются потери железа [30, 78].

Дефицит железа у доноров плазмы правдоподобен, потому как большинство из них ранее сдавало цельную кровь [130, 157], и, поскольку железодефицит ассоциирован с тромбоцитозом [134, 157], у тех, кто успешно прошёл путь из доноров цельной крови, может проявляться анемия, истощение железа, или

железоограниченный эритропоэз без анемии. Кроме того, пробирки, взятые для тестирования доноров и остатков в трубке (общая потеря примерно 30 мл эритроцитов) [157] при каждом донорстве, приводят к потере железа, эквивалентной 4 единицам цельной крови в год у часто сдающих плазму доноров [78].

При использовании автоматических устройств для сбора плазмы каждый донор может потерять от 10 до 11 мл эритроцитов без повторной инфузии солевого раствора. Доноры плазмы имеют право делать донации до двух раз в течение 7 дней. Для очень частых доноров накопительный эффект небольшой потери эритроцитов при каждой сдаче крови может привести к общей потере эритроцитов, эквивалентной донорам цельной крови, которые осуществляют донации каждые 56 дней [83].

Однако современные методы с реинфузией солевым раствором, который ополаскивает устройство для сбора крови и приводит к реинфузии остаточных эритроцитов, позволяют сводить к минимуму потери эритроцитов (до 5 мл или менее на пожертвование) [83].

Для более точного ответа на вопрос, есть ли потери железа у доноров плазмы, было проведено крупномасштабное исследование, инициированное Ассоциацией плазменной протеиновой терапии (PPTA), представляющей почти все организации, занимающиеся сбором плазмы в США. Было обследовано 1254 донора с различной частотой донорства, у которых оценивались уровни ферритина. В результате был сделан вывод, что плазмаферез не связан ни с истощением запасов железа, ни с анемией [83].

Таким образом, несмотря на наличие крупных исследований, следует отметить, что количество работ, исследующих потери железа и частоту развития анемии и железодефицитных состояний у доноров плазмы, до сих пор остаётся незначительным, а потому дальнейшее изучение данной проблемы не теряет своей актуальности.

Принимая во внимание, что отвод доноров из-за низкого уровня гемоглобина составляет значительный процент от общей популяции доноров,

понимание основных причин отводов и составление плана действий по их предотвращению как у доноров крови, так и у доноров плазмы поможет повысить благосостояние доноров крови и улучшить постоянно уменьшающийся пул доноров.

1.3. Этиология и патогенез анемии и железодефицитных состояний у доноров крови

Регулярное донорство может быть одной из важных причин потери железа у доноров крови [16, 25, 84, 127, 151]. Кроводача приводит к вытеснению железа из хранилищ [73]. По мере того, как запасы железа уменьшаются, его поглощение увеличивается. При частой сдаче крови человек либо достигает стабильности при более низких уровнях запасов железа, либо становится анемичным. Один мл крови состоит из 0,5 мг железа. Таким образом, единица крови (450 мл) содержит почти 250 мг железа, что составляет около 30% средних запасов железа в организме у мужчин и около 80% у женщин [46].

Дефицит железа часто наблюдается у постоянных доноров крови [46]. Хронические потери крови за счет регулярных донаций, изменения баланса гуморальных факторов, регулирующих эритропоэз, вносят значительную лепту в патогенез возникновения железодефицитных состояний у доноров, регулярно осуществляющих сдачу крови [12, 14].

Поскольку железо – важный элемент многих ферментов, его дефицит может влиять на различные клеточные процессы, такие как синтез ДНК [103], метаболизм митохондриальной энергии [75] и работу иммунной системы [99]. Латентный дефицит железа при отсутствии анемии связан со снижением мышечной функции у экспериментальных животных, когнитивными нарушениями и усталостью у неанемичных женщин и снижением физической работоспособности [98].

Несмотря на то, что факт истощения запасов железа у доноров крови был

выявлен более чем полвека назад, по-прежнему наличие анемии у них обычно оценивается по уровню гемоглобина, а не статусу железа. Следовательно, у части доноров может присутствовать латентный дефицит железа, который является едва различимым неспецифическим симптомом [106].

В клинической практике и научных исследованиях запасы железа оценивают по уровню железа в сыворотке крови, концентрации трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина [8, 44, 101, 165]. Однако в реальности применение данных методов несколько затруднительно, соответственно, поиск более простых диагностических методов не перестает быть актуальным. В последние годы были предложены новые диагностические методики, такие как определение эритроцитов с низким содержанием железа (гипохромных), фракции ретикулоцитов, содержание в ретикулоцитах гемоглобина и другие, внедрение которых в клиническую практику стало возможным благодаря применению новых автоматических систем для гематологического анализа [58]. Кроме того, в литературе имеются данные, что использование такого показателя, как коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов (RDW) из общего анализа крови, может также быть одним из ранних маркеров нарушения эритропоэза [58].

Проводились различные варианты лабораторных тестов образцов периферической крови, полученных во время донорства, для выявления доноров с высоким риском отвода при последующем донорстве из-за низкого гемоглобина. Лабораторные тесты, показанные как частично прогностические, включали уровень гемоглобина [89, 137, 142] и его динамику [137], параметры эритроцитов [116, 134, 142, 143, 146], протопорфирин цинка [79], растворимый рецептор трансферрина и ферритин [89, 134]. Были разработаны модели, включающие некоторые результаты лабораторных исследований, демографическую характеристику доноров и историю донаций для прогнозирования риска отводов [70, 136, 137]. Хотя данные модели выглядят весьма перспективно, среди них пока не разработаны эффективные, которые могут широко применяться различными учреждениями по сбору крови в разных странах [79].

Частота донорства крови была отрегулирована таким образом, чтобы

предотвратить анемию у большинства доноров, но количественная информация относительно статуса железа у доноров до сих пор ограничена. Скрининг концентрации гемоглобина (Hb) является обычной частью процесса отбора доноров как для обеспечения адекватного качества собранных концентратов эритроцитов, так и для защиты здоровья потенциального донора [96].

Установлено, что железодефицитная анемия является последней стадией в патогенезе истощения железа в организме, и очевидно, что уровни Hb сами по себе являются недостаточными данными для выявления доноров крови с дефицитом железа без анемии. Точная диагностика и выявление дефицита железа на ранней стадии требуют дальнейшего лабораторного тестирования с высокой степенью точности [46].

Средние значения ферритина у обычных доноров крови снижались уже после десяти донорств, что подразумевает, что тестирование ферритина в сыворотке крови должно проводиться даже на более ранней стадии, предпочтительно после пяти донорств, чтобы знать объём запасов железа еще до истощения [94, 120]. Снижение ферритина у регулярных доноров является свидетельством их уязвимости в плане развития анемии [46, 94, 120, 136].

Показатели процента насыщения трансферрина железом и содержания трансферрина в сыворотке крови показывают состояние транспортного пула железа в организме. Их определение несет важное диагностическое значение в верификации нарушений метаболизма железа у активных доноров крови [13].

Хронический дефицит железа является одним из наиболее распространенных наблюдений у долгосрочных регулярных доноров крови [73]. Соответственно, банк крови должен нести ответственность за состояние здоровья доноров, что включает профилактику анемии, повышение осведомленности о необходимости изменения рациона и приёма препаратов железа [94].

Каждый центр крови должен разработать свой собственный алгоритм скрининга доноров на основе характеристик популяции доноров (этническая принадлежность, доля женщин-доноров, частота повторного донорства и т.д.) и экономической целесообразности [77].

Таким образом, несмотря на имеющиеся всевозможные тесты для диагностики анемии и латентного дефицита железа, использование их в реальной клинической практике служб крови зачастую ограничено, поэтому на первый план выходят превентивные мероприятия. Службам крови необходимо сосредоточиться на донорах, подверженных риску ятрогенного дефицита железа, и разработать стратегии ее профилактики. На сегодняшний день необходимо выявление потенциальных групп доноров, подверженных риску дефицита железа, а также генетических и негенетических факторов, связанных с этим повышенным риском [81]. Эти базовые факты необходимы для обеспечения более безопасного и персонализированного донорства крови в будущем.

1.4. Донорство крови и сердечно-сосудистые заболевания

Поскольку донорство крови равнозначно кровопотере, многих исследователей занимает влияние донаций на микро- и макроциркуляцию [22].

Железо в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается с начала 1980-х годов, когда J.S. Sullivan пытался объяснить разницу в сердечно-сосудистом риске между мужчинами и женщинами прекращением менструальной кровопотери. Отмечалось, что у женщин в постменопаузе сердечно-сосудистый риск быстро увеличивается и приближается к уровню риска у мужчин [155].

Большие запасы железа связаны с активацией как гуморального, так и клеточного иммунитета. Железо и железосвязывающие белки модулируют функции В- и Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров (NK-клеток) [114, 61]. Так же есть данные, что экспериментальная загрузка моноцитарной / макрофагальной линии клеток железом может способствовать окислению и накоплению липидов [104, 107].

Соответственно, содержание железа в макрофагах может существенно

влиять на атеросклеротический процесс. Большая часть внутриклеточного железа находится в ферритине, но некоторое его количество может существовать в слабосвязанном состоянии в цитозольном лабильном пуле железа (низкомолекулярное железо, хелатистый пул железа), который, как считается, представляет собой окислительно-восстановительное железо и способно катализировать образование свободных радикалов кислорода [110]. Была обнаружена прямая связь между содержанием бляшек лабильного пула железа и продуктами перекисного окисления липидов, что свидетельствует о прооксидантной роли каталитического железа в атеросклеротических бляшках человека [51].

Лабильный пул железа может высвобождаться внутриклеточно из ферритина благодаря взаимодействию Н-ферритина с рецептором G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), чтобы впоследствии вызывать внутриклеточное образование свободных радикалов и других активных форм кислорода. Хелатор железа деферипрон предотвращает окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и защищает культивируемые эндотелиальные клетки человека от цитотоксических эффектов окисленных ЛПНП. Хелаторы железа ингибируют активацию эндотоксинами NF-κB (ядерный фактор каппа-легкий-цепной активированных В-клеток) в печеночных макрофагах, что указывает на роль внутриклеточного лабильного пула железа в активации NF-κB [149].

Наличие окислительно-восстановительного железа и повышенная экспрессия ферритина в атеросклеротических бляшках человека является ещё одним аргументом в пользу гипотезы об участии железа в развитии атеросклероза [50] и заболеваний периферических сосудов [158]. Финские учёные в работе «Исследование факторов риска ишемической болезни сердца в Куопио» предположили, что донорство крови может быть связано с уменьшением риска острого инфаркта миокарда [72, 67]. У активных доноров крови меньше запасов железа в организме, меньше окислительный стресс и повышена сосудистая функция по сравнению с низкочастотными донорами [105].

По данным P. Riško и соавт. (2018) активные доноры крови имеют значительно более высокие уровни внутриклеточного лабильного пула железа в циркулирующих моноцитах, чем добровольные доноры из группы контроля. Уровень лабильного пула железа в циркулирующих моноцитах положительно коррелирует с уровнем сывороточного железа и степенью физической активности. В группе активных доноров также наблюдались изменения в метаболизме железа (более высокий уровень церулоплазмина и значения соотношения растворимого рецептора трансферрина к ферритину и более низкий уровень гепсидина, ферритина), что указывает на истощение запасов железа в организме и активацию обмена железа. Таким образом, лабильный пул железа в циркулирующих моноцитах, по-видимому, отражает активность обмена железа у этих людей, несмотря на отсутствие более низкой концентрации гемоглобина. Вопрос о том, связан ли более высокий уровень лабильного пула железа в циркулирующих моноцитах у постоянных доноров крови с более высоким сердечно-сосудистым риском, еще предстоит выяснить [118].

Эпидемиологические исследования показали связь между регулярным донорством цельной крови и снижением риска сердечно-сосудистых событий [67, 65]. В частности, есть мнение, что регулярное донорство крови может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения уровня артериального давления, однако для многих исследователей данный вопрос является спекулятивным [71].

Скрининг артериального давления является одним из тестов, необходимых для сдачи крови, соответственно, донорство крови – отличная возможность диагностировать артериальную гипертензию и мотивировать пациентов к её устранению [108].

Донорство безопасно и разрешено для большинства людей с гипертонической болезнью (отвод от донорства осуществляется при следующих цифрах АД: систолическое (САД) > 160 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) > 100 мм рт. ст.)

В выборке из 292 доноров крови S. Kamhieh-Milz et al. (2016) наблюдали,

что повторные донорства крови в течение 1-летнего интервала были связаны с устойчивым снижением как систолического, так и диастолического артериального давления (соответственно, САД и ДАД) среди тех, кто имел гипертоническую болезнь при первой донации. Среди доноров с нормальным давлением при первой донации наблюдаемые изменения артериального давления в последующем были в основном незначительными [145]. Так же авторы обнаружили небольшую связь между снижением ДАД и изменением уровня гемоглобина.

Дальнейшие исследования должны изучить роль изменений вязкости крови и сдвигов в содержании старых и молодых эритроцитов после сдачи крови [82]. Регулярное донорство связано с уменьшением вязкости цельной крови, гематокрита и фибриногена, которые также являются значимыми факторами риска в развитии или прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, донорство крови может также снизить окислительный стресс и воспаление [125, 148].

Какими бы ни были механизмы, факт, что донорство крови может быть полезным в профилактике гипертонии и / или сердечно-сосудистых событий обуславливает новые возможности в области трансфузионной медицины. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных последствий регулярного донорства крови у пациентов с гипертонической болезнью. Однако стоит отметить, что влияние донорства на состояние здоровья пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не так однозначно, в частности, в большом числе случаев донорство приводит к анемии, которая, в свою очередь, ассоциирована с целым рядом негативных явлений.

В частности, имеются сведения о патологическом влиянии снижения концентрации Hb в крови на кардиоваскулярные риски [35].

Анемия часто наблюдается у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и связана с высоким уровнем смертности. Хотя механизмы, с помощью которых анемия ухудшает прогноз пациентов с сердечной недостаточностью, еще неясны, недавно сообщалось, что анемия коррелирует с высоким сердечным индексом и низким индексом системного сосудистого сопротивления у пациентов с застойной

сердечной недостаточностью. Связь анемии с сердечной и почечной дисфункцией широко известна как синдром сердечно-почечной анемии [35].

Гипоксия на фоне анемии компенсируется цепочкой гемодинамических и иных не связанных с гемодинамикой механизмов, таких как активация синтеза эритропоэтина, прирост эффективности утилизации кислорода в тканях. Реализация основных гемодинамических механизмов происходит через повышение насосной функции миокарда, уменьшение постнагрузки, увеличение преднагрузки, через усиление положительного инотропного и хронотропного эффектов. Увеличение синтеза оксида азота эндотелием, вызванная гипоксией вазодилатация и снижение вязкости крови приводят к уменьшению общего сосудистого сопротивления и ведут к снижению постнагрузки. Хроническая анемия активирует ангиогенез, то есть образование новых артериол, и таким образом происходит развитие коллатералей и микроциркуляторного сосудистого русла, способствуя уменьшению постнагрузки. Увеличение венозного возврата и наполнения левого желудочка способствуют росту конечного диастолического объема и фракции выброса левого желудочка. При непродолжительной анемии эти изменения носят обратимый характер, а при переходе процесса в хронический, они приводят к ремоделированию с развитием эксцентрической гипертрофии левого желудочка, как и при иных вариантах перегрузок объёмом [35].

Рост сердечного выброса в свою очередь способствует развитию ремоделирования крупных артерий эластического типа, в результате этого повышается САД и большая часть крови попадает в расширенную артериальную систему. В результате активации симпатической нервной системы происходит усиление сократимости левого желудочка и увеличивается частота сокращений сердца (ЧСС). При наличии хронических сердечно-сосудистых заболеваний данные дополнительные эффекты, опосредованные наличием анемии, способствуют увеличению частоты развития кардиоваскулярных осложнений [35, 125].

Сниженный уровень гемоглобина ассоциируется с недостаточным

контролем артериального давления и является маркером повышенного кардиоваскулярного риска [35, 132]. В некоторых проведенных исследованиях пациенты, страдающие АГ и имеющие сопутствующую анемию, имели более высокие значения среднесуточного АД, ночного АД и недостаточное снижение ночного систолического артериального давления в сравнении с теми пациентами, у которых снижения гемоглобина не отмечалось. У пациентов с анемией в этих исследованиях также имелась тенденция к более высоким среднесуточным значениям диастолического АД [35,123]. У пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка с сопутствующим снижением уровня гемоглобина отмечается более высокая кардиоваскулярная смертность и увеличение частоты развитий острых мозговых катастроф [35, 74].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует полная картина влияния донорства крови на состояние здоровья доноров с сердечно-сосудистой патологией, что требует дальнейших исследований.

1.5. Генетические факторы, влияющие на развитие анемии и артериальной гипертензии у доноров крови

Несмотря на то, что многие центры крови придерживаются одинаковых стратегий (минимальные потребности в гемоглобине и предварительно определенные интервалы донорства) [86] осуществления донаций, некоторые доноры крови испытывают более лёгкий дефицит железа, по сравнению с остальными [69]. Кроме того, способность индивидуумов восстанавливать нормальные уровни железа варьируется, что указывает на наличие факторов, способствующих влиять на обмен железа в дополнение к потреблению микроэлемента с пищей или в форме лекарственных препаратов [138].

Было проведено несколько исследований для выявления и количественной

оценки характеристик доноров, столкнувшихся с отводом из-за низкого гемоглобина. Модель логистической регрессии, разработанная с использованием данных, собранных у 715 000 доноров, обнаружила, что основные демографические факторы, независимо связанные с отводом из-за низкого гемоглобина, включают в себя: женский пол, связанный с 11-кратным увеличением коэффициента по сравнению с мужчинам; афроамериканская раса, ассоциированная с 2,0-2,5-кратным увеличением коэффициента по сравнению с выходцами с Кавказа, а также увеличение возраста у мужчин, связанное с полуторным увеличением коэффициента на каждую декаду [69]. Увеличение возраста у женщин не обладает таким эффектом, как у мужчин, из-за наличия менструации и вызванного беременностью дефицита железа у более молодых женщин. Шансы на отвод уменьшаются примерно на 25% при менопаузе, а затем начинают увеличиваться с возрастом, достигая аналогичных мужским показателей. Несколько исследований показали, что особенности рациона питания не вызывают значительных различий в состоянии железа у доноров крови [53, 85, 102].

Интересно, что, хотя сокращение интервала между донорством связано с повышенным риском отвода [102], увеличение частоты донаций, наоборот, ассоциировано с уменьшением риска отказа донору [53]. Например, женщины с шестью донациями за предыдущие 12 месяцев имеют только половину шансов на отвод по сравнению с женщинами с одной кроводачей за тот же период времени [69]. Это открытие привело к гипотезе о том, что регулярные доноры представляют собой самостоятельно отобранную популяцию индивидуумов с генетическими характеристиками, позволяющими эффективно поглощать железо с пищей и осуществлять синтез гемоглобина. Первоначально предполагалось, что мутации H63D или C282Y в гене HFE (HLA-H), связанные с развитием гемохроматоза, могут быть ответственны за эту генетическую вариацию, однако в настоящее время несколько исследований продемонстрировали, что эти мутации не защищают доноров от отвода по поводу низкого гемоглобина [41, 53, 160]. Эти доноры представляют собой уникальную популяцию для дальнейших

исследований с целью выявления ранее неизвестных полиморфизмов и биохимических путей, регулирующих абсорбцию железа и синтез гемоглобина у людей.

В последние десятилетия в различных исследованиях сообщалось о связи между генетическими вариантами и метаболизмом железа. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), связанные с параметрами состояния железа и показателями эритроцитов, были идентифицированы в генах, участвующих в регуляции железа в различных популяционных исследованиях. Например, варианты в гене TMPRSS6 связаны со сниженным содержанием железа, ферритина и гемоглобина в сыворотке [164, 64, 163]. ОНП в гене TF связаны с повышением уровня трансферрина и ферритина в сыворотке и общей железосвязывающей способности [164, 163]. ОНП rs7385804 в гене TFR2 связан с состоянием железа и показателями эритроцитов [128, 163]. Кроме того, ОНП были обнаружены в других генах, участвующих в метаболизме или хранении железа, включая гены HFE20, BMP221, CYBRD122, HIF1A23 и EPO19. Некоторые ОНП, которые находятся на генах, не участвующих непосредственно в регуляции железа, также могут быть связаны с параметрами статуса железа. Например, ОНП rs3923809 и rs9296249 в гене BTBD9 связаны со сниженным сывороточным ферритином [40]. ОНП rs1175550 в гене SMIM1 влияет на экспрессию антигена V el эритроцитов, а также связан с более низкой средней концентрацией корпускулярного Hb у европейцев [93, 150]. Эти полиморфизмы могут напрямую влиять на метаболизм железа посредством еще неизвестных механизмов или ассоциироваться с белками, которые участвуют в сигнальных путях регуляции железа.

В исследовании, проведённом Ji Y. et al. (2018), были идентифицированы ОНП – rs3923809, rs235756 и rs4820268, которые были ассоциированы с уровнем ферритина и, по мнению авторов, могут быть полезны при определении наиболее подходящих вариантов частоты донорства [86]. В целом, это исследование подтверждает, что генетическое тестирование может быть полезным для генерации прогностических алгоритмов, помогающих поддерживать уровни

железа у регулярных доноров крови с различными схемами донорства, и, таким образом, позволят лучше заботиться о здоровье доноров и благополучия.

Методики типирования HLA и идентификации антител к ним широко внедрены в нашей стране и за рубежом. Однако у доноров крови они практически не используются, хотя несут в себе огромный потенциал для определения групп риска среди доноров по развитию тех или иных патологических состояний. Нами ранее уже были предприняты попытки подсчета вероятного риска развития анемии в зависимости от наследственной предрасположенности и регулярности донации, однако одной работы в данном направлении, безусловно, недостаточно, и научные изыскания должны быть продолжены.

Таким образом, переливание крови является основополагающим, а зачастую и жизненно важным в современной медицинской практике, поскольку эффективного заменителя крови человека до сих пор нет. Несмотря на то, что проблема развития анемии у доноров крови обозначена давно, эффективных мероприятий по её профилактике на сегодняшний день не найдено [100, 141]. Обеспечение безопасности доноров крови является важным фактором, побуждающим их сдавать кровь и обуславливающим их возвращение в будущем для последующих донаций. Соответственно, первостепенным является разработка мероприятий по выявлению доноров с риском развития тех или иных патологических состояний и их своевременная профилактика, что особенно актуально для сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих собой одну из главных проблем здравоохранения современности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и этапы исследования

На базе ГУЗ «Ульяновская областная станции переливания крови» в период с 2015 по 2021 гг. проведено продольное обсервационное исследование.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

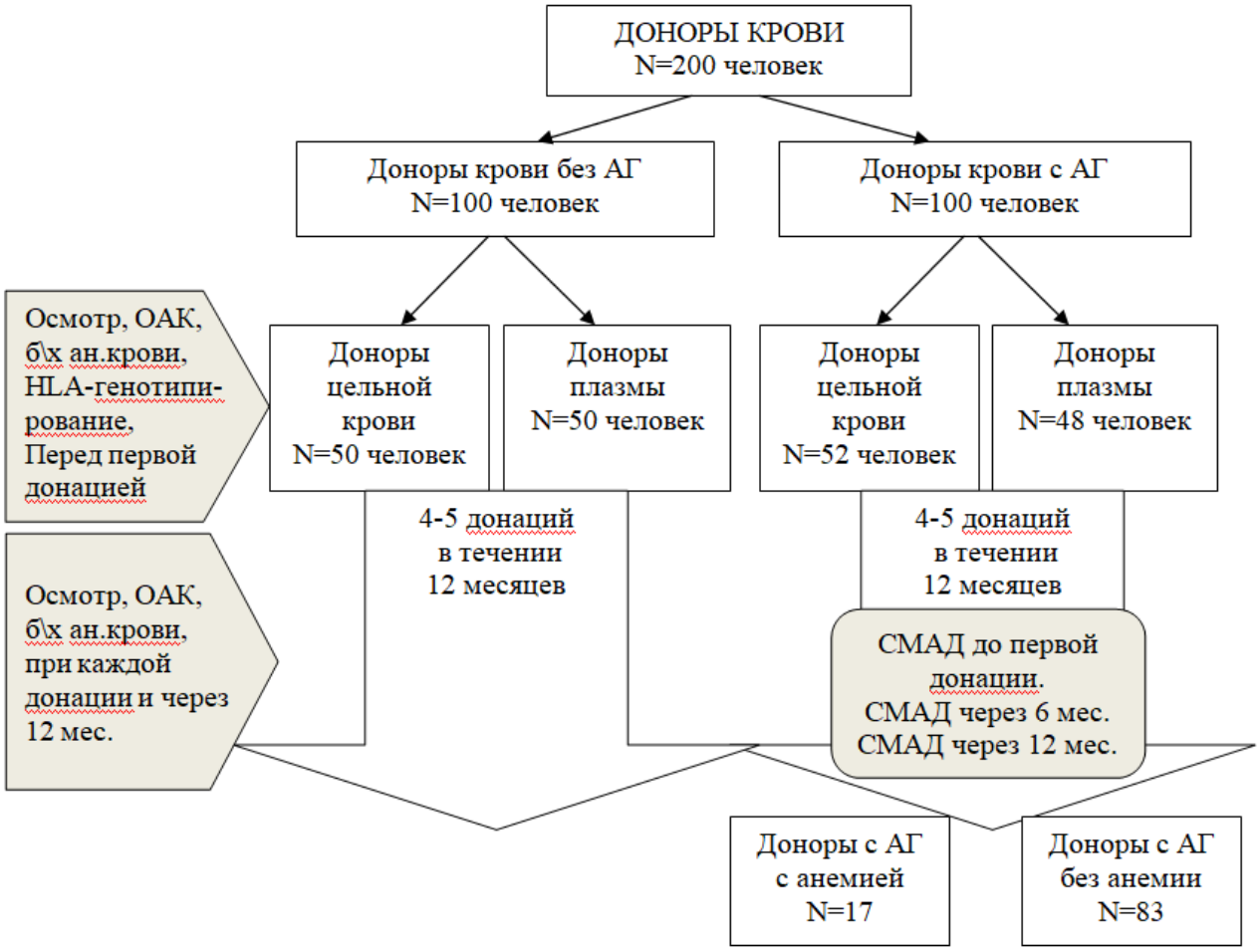

Рисунок 1. Дизайн исследования

На первом этапе исследования проведена оценка распространённости анемии и особенности изменения показателей железа у доноров в зависимости от наличия АГ и вида донации. На исходной точке были проанализированы данные 200 доноров крови, которые впервые обратились для сдачи крови или плазмы.

Среди них 100 доноров имели сопутствующую АГ 1-й степени, которая не является противопоказанием для донорства крови. Методом копи-пары была подобрана группа сравнения, в которую вошли 100 доноров без АГ. Доноры с АГ первой степени отбирались в исследования таким образом, что за весь период наблюдения они не получили антигипертензивной терапии. Доноры с АГ, которые обратились к врачу-терапевту с ухудшением состояния в виде жалоб, головные боли, мелькание мушек, головокружение, повышение АД 160/100 мм рт.ст. и более и которым назначена антигипертензивная терапия, исключались из исследования.

Для дополнительного анализа влияния вида донации доноры обеих групп были поделены на 2 подгруппы – доноры цельной крови и доноры плазмы. В расчёт принимались только часто сдающие доноры: у доноров цельной крови – это наличие 5 кроводач в течение года у мужчин и 4 – у женщин; у доноров плазмы – это 12 и более донаций плазмы.

Период наблюдения составил 1 год, в течение которого доноры продолжали осуществлять донации. Исследуемые данные (ОАК крови и биохимический анализ крови) оценивались в исходной точке и через год от начала наблюдения.

На втором этапе исследования были изучены влияние анемии и дефицита железа на динамику показателей артериального давления в течение 12 месяцев (средние цифры АД, суточный профиль АД и другие) по данным СМАД.

Для этого нами ретроспективно проанализированы данные доноров крови с исходной АГ в зависимости от наличия у них анемии. Основную группу составили доноры с АГ, у которых через 1 год после донаций наблюдалось развитие анемии (17 чел.), в группу сравнения вошли доноры, у которых развития анемии не наблюдалось (83 чел.). Контрольные точки составили – до начала донации, 6 месяцев от начала донации и год от момента первой донации.

На третьем этапе исследования по результатам HLA типирования доноров крови оценивалось наличие у них антигенов, которые могли быть ассоциированы с развитием анемии.

На всех этапах исследования проводилось клиническое исследование

доноров (опрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация). Всем лицам, вошедшим в исследования, оценивался характер питания с оценкой калорийности и ее полноценности и образ жизни.

2.2. Объект исследования

В качестве объекта исследования были рассмотрены доноры цельной крови и плазмы, у которых имелась сопутствующая артериальная гипертензия.

Предметом исследования были выбраны особенности развития латентного дефицита железа и его взаимосвязь с артериальной гипертензией у доноров крови и её компонентов.

У всех доноров было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- возраст – старше 18 лет, моложе 65 лет,
- масса тела – более 50 кг,
- наличие информированного согласия на включение в исследование.

Критериями исключения в первую очередь были противопоказания к донорству крови в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» и Приказом Минздравсоцразвития РФ № 175н от 16 апреля 2008 г. «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364»), среди которых:

- носительство ВИЧ, вирусов вирусных гепатитов, сифилис, туберкулез, бруцеллез, сыпной тиф, туляремия, лепра;
- паразитарные заболевания (эхинококкоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриатоз, ришта, лейшманиоз);

- злокачественные новообразования;
- органическая патология ЦНС;
- болезни крови, психические заболевания;
- сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия II-III степени, 2-3 стадий, ишемическая болезнь сердца; постинфарктный кардиосклероз; облитерирующий эндартериит, неспецифический аортоартериит, рецидивирующий тромбофлебит; эндокардит, миокардит; порок сердца и другие),
- болезни органов дыхания (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, диффузный пневмосклероз и другие);
- болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- заболевания кожи воспалительного и инфекционного характера;
- заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации (диффузные и очаговые поражения почек; мочекаменная болезнь);
- заболевания печени и желчных путей (хронические заболевания печени, в том числе токсической природы и неясной этиологии; калькулезный холецистит с повторяющимися приступами и явлениями холангита; цирроз печени);
- ИМТ 30 кг/м^2 и более;
- лучевая болезнь;
- внутривенный приём наркотических средств, в том числе в анамнезе;
- наличие множества сексуальных партнеров;
- беременность, период лактации;
- прием медикаментозных препаратов;
- злоупотребление алкоголем;
- индекс курения более 10 пачка/лет.

Таким образом, у попавших в исследование доноров не было серьезной соматической патологии, так как она является противопоказанием для донорства крови.

Оценка особенностей течения соматических заболеваний у доноров проводилась нами в 2 больших группах (в основной и контрольной) – в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии.

Всего доноров с артериальной гипертензией было 100 человек в возрасте от 20 до 65 лет. Средний возраст исследуемых доноров составил – 40,3±7,5 лет. Среди них мужчин было – 46 (46,0%), женщин – 54 (54,0%).

В соответствии с основной группой была подобрана группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту – в неё вошли 100 здоровых доноров без АГ. Возраст варьировался от 19 до 64 лет. Средний возраст исследуемых доноров составил – 39,3±7,4 лет (p=0,768). Гендерное распределение было аналогичным контрольной группе – 46 мужчин (46,0%), 54 женщины (54,0%).

В основной группе доноров цельной крови было 52 человека (52,0%). Доноров плазмы было 48 человек (48,0%). В контрольной группе распределение по типам донации статистически значимым не различалось – доноров цельной крови было 50 человек (50,0%), доноров плазмы – 50 человек (50,0%).

При сравнении ИМТ в обеих группах отмечено, что в основной группе наблюдалась тенденция к избыточной массе тела, средний показатель составил – 25,9±3,3 кг/м^2. В группе доноров без АГ индекс был достоверно ниже – 24,7±3,2 кг/м2 (p=0,029).

Распространённость курения среди доноров с АГ составила – 11,0% (11 чел), среди доноров без АГ – 8% (8 чел.) (χ^2=1,495, p=0,221).

Таким образом, по большинству клинических и анамнестических факторов группы были сопоставимы, единственным выявленным различием было наличие большего ИМТ среди доноров с АГ. Учитывая имеющуюся связь между ожирением и АГ выявленные данные выглядят закономерными [20].

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы обследования

Клиническое обследование доноров включало в себя сбор анамнеза и изучение характера жалоб и их особенностей.

У всех доноров тщательно собирался анамнез: уточнялась длительность заболевания, наличие вредных факторов (курение), уровень артериального давления (наличие артериальной гипертензии).

Наряду с выяснением анамнеза, жалоб всем больным проводили клинический осмотр на предмет выявления симптомов анемии, а также соматических и инфекционных заболеваний, являющихся противопоказанием для донорства.

Клинический осмотр проводился с использованием общепринятых методов физикального обследования.

При проведении антропометрии масса тела измерялась напольными медицинскими весами, а рост – напольным ростомером. Полученные данные использовались для расчета индекса массы тела.

Индекс массы тела (ИМТ) интерпретировался следующим образом:

- ИМТ меньше 18,5 – дефицит массы тела;
- ИМТ от 18,5 до 25 – норма;
- ИМТ от 25 до 30 – избыточная масса тела;
- ИМТ от 30 до 35 – ожирение I степени;
- ИМТ от 35 до 40 – ожирение II степени;
- ИМТ 40 и более – ожирение III степени.

Для оценки АД измерение проводилось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. Учитывалось среднее из 3 измерений. АГ определялась при уровне

систолического артериального давления (САД) ≥140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥90 мм рт.ст.

Используемый прибор был поверен и для каждого донора индивидуально подбирался размер манжеты.

Измерение выполняли утром до 10:00, трехкратно с интервалом не менее 1 минуты в положении обследуемого сидя в спокойной обстановке, после 5-15 минут отдыха на обеих руках. Предварительно донору было рекомендовано исключить употребление кофе и других факторов, повышающих АД. В анализ включалось среднее значение из двух последних измерений на руке с более высоким АД. После измерения АД в течение 1 минуты проводили подсчет ЧСС.

При оценке результатов «офисного» измерения уровень АД ≥140/90 мм рт.ст. считали пороговым для диагностики АГ. При характеристике уровней «офисного» АД использовали общепринятую классификацию [20, 39].

Диагноз Артериальная гипертензия 1 степени 1 стадии, низкий или умеренный риск также был верифицирован перед включением в исследование кардиологом и/или терапевтом в поликлинике по месту жительства. Данные о диагнозе были включены врачом, верифицировавшим АГ, в Региональную медицинскую информационную систему (РМИС).

2.3.2 Лабораторные и инструментальные методы обследования

Все доноры, обратившиеся в Ульяновскую станцию переливания крови, проходили лабораторное обследование, включавшее в себя сдачу общего анализа крови. Изучены исходные показатели перед каждой донацией и через год от момента донации.

В качестве критериев анемии были приняты критерии экспертов Всемирной организации здравоохранения для верификации анемий:

– у мужчин число эритроцитов менее 4,0 млн/мкл, Hb менее 130 г/л, Ht<39%,

– у женщин число эритроцитов менее 3,8 млн/мкл, Hb менее 120 г/л, Ht<36% [15].

Клинический анализ крови проводился на анализаторе Cell Dyne 3700.

У всех доноров перед сдачей плазмы был взят общий анализ крови и анализ на содержание сывороточного железа. Материалом для исследований являлась кровь, взятая из вены доноров, которую забирали натощак в одно и то же время дня. Для оценки морфологии эритроцитов применяли эритроцитарные индексы, которые получали на автоматическом анализаторе, где MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW – распределение эритроцитов по объему.

Референсные значения (р. зн.) для среднего объема эритроцита составляли 80-100 фл, для среднего содержания гемоглобина в эритроците – 27-31 пг, для средней концентрации гемоглобина в эритроците – 30-38 г/дл (или300–380 г/л), для гематокрита для мужчин – 44-48 %, для женщин – 36-42 %.

Для выявления анемии и латентного дефицита железа на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU480 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя определяли следующие показатели: сывороточное железо, общую железосвязывающую способность (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина, концентрацию ферритина.

Вывод о наличии ЛДЖ у доноров делался при сохранении нормального уровня гемоглобина, с одновременным снижением концентрации ферритина, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина и повышением общей железосвязывающей способности.

Референсные значения составили: сывороточное железо – у мужчин – 11,0-28,0 мкмоль/л, у женщин – 8,0-26,0 мкмоль/л; ОЖСС – 44-76 мкмоль/л; ферритин – у мужчин – 20-250 мкг/л, у женщин – 10-120 мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина железом – 15-50%.

Дополнительно проводилось типирование лимфоцитов по антигенам системы HLA I класса в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с

помощью гистотипирующих сывороток, выпускаемых ЗАО «Гисанс» (г. Санкт-Петербург).

В диагностике железодефицитных состояний по классификации D. Nalhan. F. Oski (2005), выделяют латентный дефицит железа (ЛДЖ) и ЖДА [1]:

1 стадия – ЛДЖ со снижением запасов железа, снижением сывороточного ферритина;

2 стадия – ЛДЖ с железодефицитным эритропоэзом, снижением сывороточного ферритина и трансферрина, возможным изменением эритроцитарных индексов;

3 стадия – ЖДА, наблюдаются те же изменения, что и на предыдущей стадии, сопровождающиеся снижением гемоглобина.

СМАД проводили по стандартной методике в соответствии с международными рекомендациями [76]. Для проведения СМАД использовали портативный носимый монитор АД BP Lab (ООО «Петр Телегин», Россия).

Манжета подбиралась индивидуально для каждого донора и накладывалась на плечо недоминантной руки на 2 см выше локтевой ямки. Измерения выполнялись автоматически на протяжении 24 часов с интервалом 15 минут в активный период (07:00-23:00) и 30 минут – в период покоя (с 23:00 по 07:00). Все доноры вели дневник, где отражали период сна, уровень активности, время пробуждения, качество сна, время приема лекарств и пищи, а также появившиеся симптомы. Результаты СМАД считались валидными при регистрации более 85% успешных измерений. Анализировались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), средние значения систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД), «нагрузку давлением» по индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП), вариабельность АД.

Суточные ритмы АД анализировали с помощью традиционной классификации СИ (таблица 1) [76].

Таблица 1. Профили АД при суточном мониторировании

Профиль АД	Характеристика	Суточный индекс АД
Диппер	Нормальная степень ночного снижения	10-20%
Нон-диппер	Недостаточная степень ночного снижения АД	≥0% – <10%
Овер-диппер	Избыточная степень ночного снижения АД	<0%
Найт-пикер	Повышение АД в ночное время	>20%

ПАД за сутки рассчитывали как разницу между САД и ДАД (ПАД > 55 мм рт. ст. расценивали как повышенное). Скорость утреннего подъема (СУП) (с 4.00 до 9.00) САД и ДАД определяли по следующей формуле: СУП = (АД макс – АД мин) / (t АД макс – t АД мин).

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0.

При описании полученных данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD); медиану (Me) и первый (25%) и третий (75%) квартили (Q1; Q3) – при распределении, отличающемся от нормального. Проверку на нормальность осуществляли с применением теста Шапиро-Уилка.

Так как человеческий организм представляет собой целостную систему, слаженно реагирующую на воздействия внешней среды, для оценки значимости разнообразных клинических данных был проведен многомерный математический анализ, учитывающий все взаимосвязи между рассматриваемыми переменными.

Для оценки распространенности анемии в изучаемой выборке в зависимости от демографических и анамнестических факторов был использован критерий $\chi 2$ Пирсона и его модификации (поправка Йетса), критерий Фишера. Связь значений частоты сдач крови, уровня гемоглобина и демографических данных доноров оценивалась с помощью многофакторного параметрического дисперсионного анализа.

Таким образом, для достижения цели исследования и решения поставленных задач работа была подразделена на несколько этапов, включивших в себя работу с методами лабораторной и инструментальной диагностики с последующей статистической обработкой, позволяющей сделать заключение об адекватности полученных результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Развитие анемии у доноров цельной крови с артериальной гипертензией

В исходной точке оценены показатели доноров, впервые сдавших цельную кровь. Поскольку наличие анемии является прямым противопоказанием для донорства крови, показатели общего анализа крови у всех проанализированных доноров были в норме.

Подробнее показатели общего анализа крови исследуемых групп приведены в таблице 2.

Таблица 2. Исходные показатели общего анализа крови доноров цельной крови с АГ и без АГ

Показатель		Доноры цельной крови с АГ (n=52)	Доноры цельной крови без АГ (n=50)	p
Эритроциты, $*10^{12}$/л, M±SD	мужчины	4,55±0,32	4,66±0,40	0,082
	женщины	4,11±0,27	4,21±0,30	0,085
Цветной показатель, M±SD	мужчины	0,91±0,05	0,91±0,06	0,941
	женщины	0,92±0,06	0,92±0,05	0,646
Гемоглобин, г/л, M±SD	мужчины	137,86±10,98	140,78±7,29	0,081
	женщины	127,09±10,98	129,53±7,29	0,075
Гематокрит, %, M±SD	мужчины	42,36±2,03	43,00±2,39	0,099
	женщины	40,43±2,80	39,68±2,73	0,168

Продолжение таблицы 2

Показатель	Доноры цельной крови с АГ (n=52)	Доноры цельной крови без АГ (n=50)	p
MCV (фл), M±SD	92,82±4,32	93,29±4,60	0,302
MCH (пг), M±SD	28,15±1,32	28,50±1,40	0,068
MCHC (г/дл), M±SD	33,91±2,32	34,19±2,40	0,114
RDW (%), M±SD	15,57±0,35	15,93±0,37	0,123

Примечание:
MCV – средний объём эритроцита в фемтолитрах (фл),
MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах,
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе,
RDW – коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов.

При сравнении показателей общего анализа крови доноров цельной крови с АГ и без АГ до начала донаций статистически значимых различий между группами не выявлено, по основным показателям группы были сопоставимы.

Оценка биохимического анализа крови в исходной точке не выявила статистически значимых различий между группами по показателям ОЖСС, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина и сывороточного железа (таблица 3).

Таблица 3. Исходные показатели биохимического анализа крови доноров цельной крови с АГ и без АГ

Показатель		Доноры цельной крови с АГ, (n=52)	Доноры цельной крови без АГ, (n=50)	p
ОЖСС (мкмоль/л), M±SD		58,79 ± 3,21	57,08 ± 3,02	0,522
Ферритин (мкг/л), M±SD	мужчины	132,52±21,18	136,77±20,05	0,608
	женщины	102,08±11,04	101,38±10,33	0,903
Коэффициент насыщения трансферрина (%), M±SD		20,51±1,95	19,41±1,32	0,598

Продолжение таблицы 3

Показатель		Доноры цельной крови с АГ, (n=52)	Доноры цельной крови без АГ, (n=50)	p
Сывороточное железо (Fe) (мкг/мл), M±SD	мужчины	25,17±2,40	24,15±2,54	0,369
	женщины	23,19±2,04	22,16±2,19	0,535

Примечание: ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

Таким образом, среди исследуемых доноров обеих групп не было лиц с анемией, так как при наличии низкого уровня гемоглобина они не допускаются к сдаче крови, в то же время наличие латентного дефицита железа (ЛДЖ) не является противопоказанием к донорству крови. При сравнении частоты ЛДЖ у доноров исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено ($\chi2$=0,003, p=0,954) (рисунок 2).

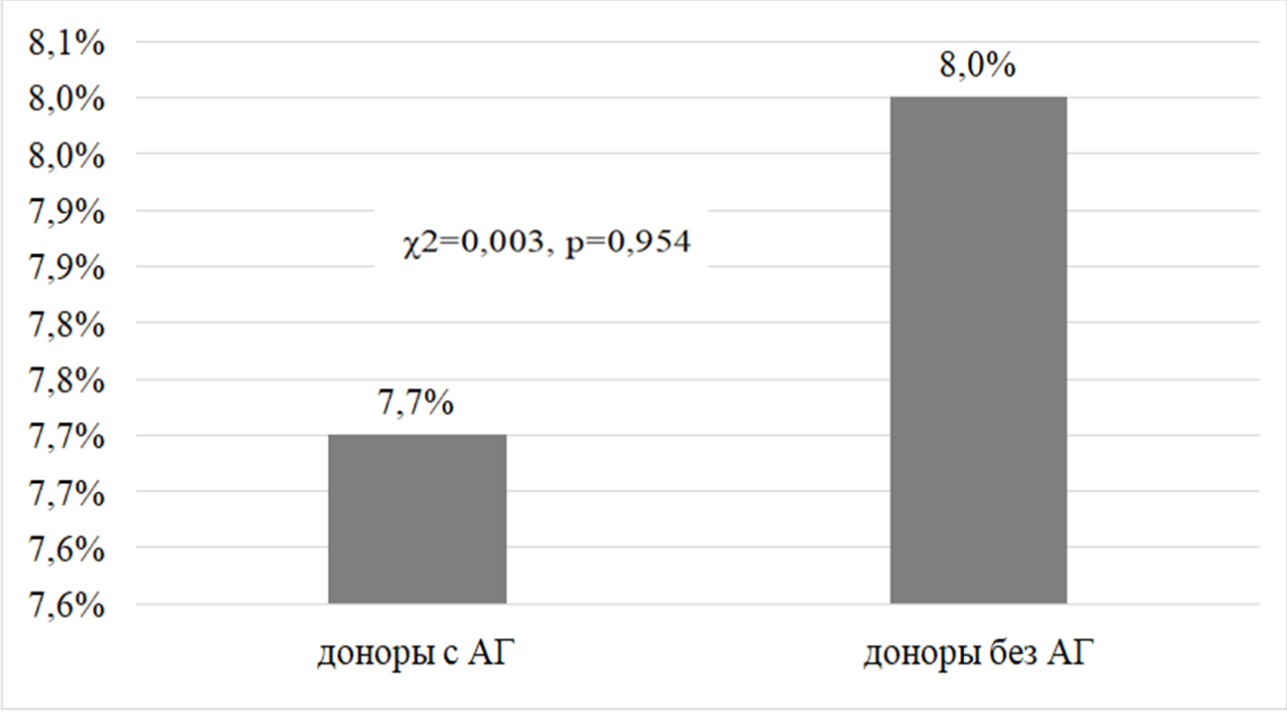

Рисунок 2. Встречаемость латентного дефицита железа у доноров крови в начале исследования

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий между группами позволяет проводить их дальнейшее сравнение.

Через год от исходной точки проведено повторное сравнение общего анализа крови (таблица 4).

Таблица 4. Показатели общего анализа крови доноров цельной крови через год

Показатель		Доноры цельной крови с АГ (n=52)	Доноры цельной крови без АГ (n=50)	p
Эритроциты, $*10^{12}$/л, M±SD	мужчины	4,69±0,41	4,77±0,46	0,329
	женщины	3,95±0,60	4,05±0,74	0,110
Цветной показатель, M±SD	мужчины	0,89±0,05	0,90±0,06	0,652
	женщины	0,88±0,06	0,90±0,05	0,325
Гемоглобин, г/л, M±SD	мужчины	139,10±7,54	142,57±11,68	0,423
	женщины	118,89±15,32	120,02±12,86	0,820
Гематокрит, %, M±SD	мужчины	42,39±2,37	43,02±3,62	0,695
	женщины	37,93±3,86	39,53±4,97	0,315
MCV (фл), M±SD		82,52±1,45	82,70±1,32	0,366
MCH (пг), M±SD		28,11±0,55	28,66±0,44	0,455
MCHC (г/дл), M±SD		34,29±0,26	34,95±0,19	0,130
RDW (%), M±SD		15,46±0,38	15,37±0,35	0,737

Примечание:

MCV – средний объём эритроцита в фемтолитрах (фл),

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах,

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе,

RDW – коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов.

В результате отмечено, что показатели общего анализа крови в двух группах статистически значимо не отличались.

При оценке биохимических показателей крови в конечной точке исследования отмечено появление статистически значимых различий в следующих показателях: ОЖСС, уровень ферритина и сывороточного железа у доноров обоих полов (таблица 5).

Таблица 5. Показатели биохимического анализа крови доноров цельной крови через год

Показатель		Доноры цельной крови с АГ (n=52)	Доноры цельной крови без АГ (n=50)	p
ОЖСС (мкмоль/л), M±SD		68,79 ± 10,92	59,08 ± 12,24	0,001*
Ферритин (мкг/л), M±SD	мужчины	119,52±18,58	130,23±19,23	0,026*
	женщины	82,66±8,04	94,32±8,27	0,001*
Коэффициент насыщения трансферрина (%), M±SD		18,41±1,57	18,75±1,88	0,765
Сывороточное железо (Fe) (мкг/мл), M±SD	мужчины	20,01±3,45	22,89±4,54	0,002*
	женщины	17,88±4,04	20,16±5,19	0,007*

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, p<0,05,
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

Распространённость анемии через год после первой донации среди доноров цельной крови составила – 14,7% (15 чел.). При сравнении частоты развития анемии отмечено, что в группе доноров с АГ она встречалась в 2,6 раза чаще - 21,2% (11 чел.) против 8,0% (4 чел.) в группе доноров без АГ, однако выявленные различия не являлись статистически значимыми (χ^2=3,52, p=0,062). Отношение шансов по развитию анемии у доноров с АГ – OR= 2,738, 95% ДИ 0,798- 9,393.

Общий показатель распространённости латентного дефицита железа через

год составил -13,7% (14 чел). В группе доноров с АГ ЛДЖ наблюдался в 3,5 раза чаще, так у доноров с АГ у 21,2% (11 чел.) против 6,0% (3 чел.) в группе доноров без АГ (χ^2=4,94, p=0,026) (рисунок 3).

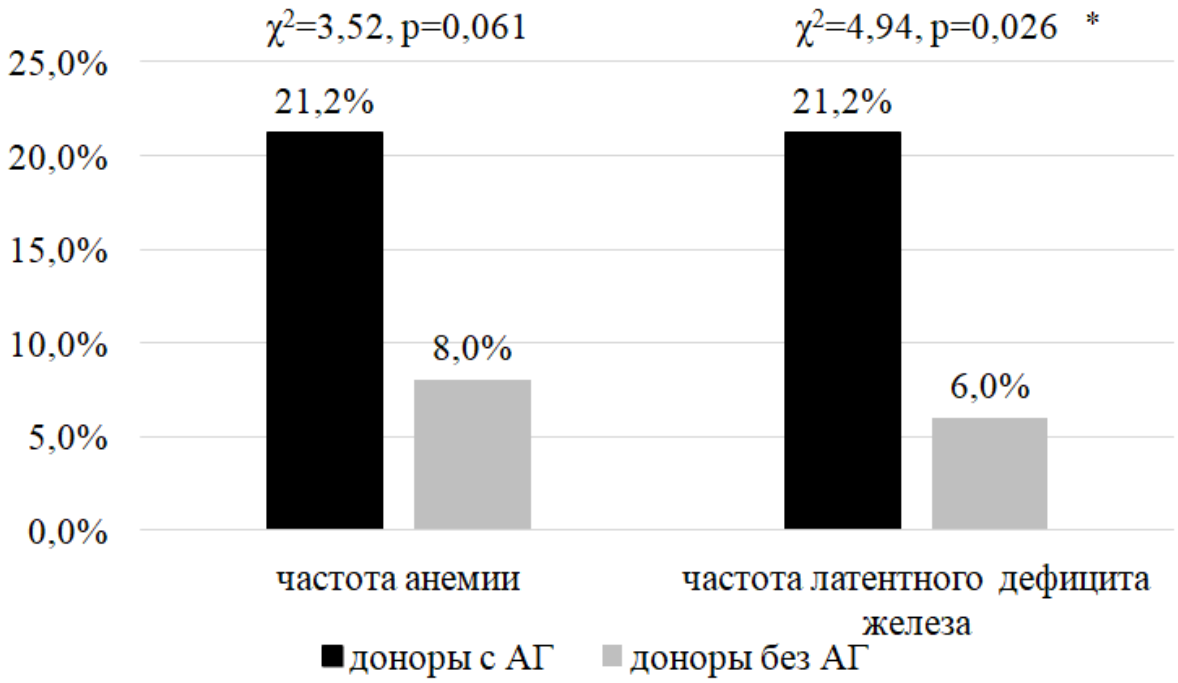

Рисунок 3. Встречаемость латентного дефицита железа и анемии у доноров крови в конце исследования

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, p<0,05,

Среди всех доноров со сформировавшейся анемией преобладали женщины (11 чел. – 73,3%), большинство из них находились в периоде постменопаузы. Из 4-х мужчин 2 мужчин с возникшей анемией находились в возрасте старше 50 лет.

Полученные нами данные о встречаемости анемии у доноров совпадают с литературными. В частности, по результатам работы австралийских авторов, распространённость анемии у доноров составила 5% [119]. В большом американском многоцентровом исследовании, проанализировавшем 1 260 000 попыток сдачи крови, отмечалось, что частота анемии у доноров составила 9,9% [69].

Что касается гендерных особенностей, аналогичные данные были получены A.E. Mast et al. (2010), отметивших, что частота анемии у женщин-доноров

женщин в 11 раз выше, чем у мужчин (17,7% и 1,6%, соответственно). При этом у мужчин отмечалась зависимость частоты анемии от возраста: при достижении 50-летнего возраста она возрастала в несколько раз по сравнению с более молодыми донорами, в то же время у женщин возраст оказывал меньшее влияние [69].

Для уточнения влияния различных факторов на показатели общего анализа крови, ассоциированных с развитием анемии у доноров цельной крови, проведён корреляционный анализ (таблица 6).

Таблица 6. Анализ корреляционных связей показателей крови с характеристиками доноров

Факторы	Уровень эритроцитов		Показатели гемоглобина	
	r	p	r	p
Возраст доноров	-0,170	0,011	-0,211	0,001*
Частота донации	-0,086	0,205	-0,007	0,905

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, $p<0,05$

Представленные данные демонстрируют, что наибольшее влияние на показатели крови имеет возраст доноров. Данный показатель обратно пропорционально связан как с числом эритроцитов, так и с показателями гемоглобина у доноров крови. Таким образом, с увеличением возраста донора у него становится выше вероятность развития железодефицитной анемии. Это может быть связано с тем, что с возрастом снижается нормальный уровень гемоглобина в целом [54]. Кроме того, у пожилых людей могут накапливаться хронические заболевания, которые так же негативно влияют на показатели крови.

Таким образом, анемия у доноров цельной крови не является редким явлением, регистрируясь более чем у 10% исследуемых. Частота развития анемии среди доноров с АГ статистически значимо не отличалась от таковой у доноров без АГ, однако распространённость ЛДЖ в первой группе статистически значимо выше. Возраст доноров является фактором, способствующим развитию анемии для всех доноров вне зависимости от наличия АГ.

3.2. Развитие анемии у доноров плазмы с артериальной гипертензией

Для оценки влияния частоты кроводачи на развитие анемии у плазменных доноров с АГ проведено исследование, сравнившее результаты анализов крови у сдающих плазму лиц с АГ и без.

Оценка исходных клинических и лабораторных показателей продемонстрировала гомогенность между группами по большинству признаков. Подробнее исходные клинические и лабораторные показатели исследуемых групп приведены в таблице 7.

Таблица 7. Исходные показатели общего анализа крови доноров плазмы

Показатель		Доноры плазмы с АГ, (n=48)	Доноры плазмы без АГ, (n=50)	p
Эритроциты, *10^{12}/л, M±SD	мужчины	4,57±0,43	4,68±0,38	0,305
	женщины	4,31±0,43	4,20±0,28	0,250
Цветной показатель, M±SD	мужчины	0,94±0,05	0,94±0,06	0,634
	женщины	0,94±0,04	0,94±0,05	0,646
Гемоглобин, г/л, M±SD	мужчины	143,22±11,80	145,88±12,12	0,226
	женщины	130,84±14,52	131,17±11,07	0,904
Гематокрит, %, M±SD	мужчины	42,30±2,51	42,55±2,99	0,709
	женщины	39,33±2,47	38,36±2,59	0,160
MCV (фл), M±SD		92,36±1,30	92,21±1,47	0,866
MCH (пг), M±SD		28,56±0,44	28,09±0,56	0,645
MCHC (г/дл), M±SD		33,88±0,16	34,17±0,27	0,752
RDW (%), M±SD		15,51±0,37	15,70±0,48	0,892

Примечание:

MCV – средний объём эритроцита в фемтолитрах (фл),

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах,

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе,

RDW – коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов.

Как видно из представленных данных, до начала донаций статистически значимых по характеристикам общего анализа крови между группами не выявлено.

Анализ показателей биохимического анализа крови так же не выявил статистически значимых между группами (таблица 8).

Таблица 8. Исходные показатели биохимического анализа крови доноров цельной крови

Показатель		Доноры плазмы с АГ (n=48)	Доноры плазмы без АГ (n=50)	p
ОЖСС (мкмоль/л), M±SD		61,71 ± 8,15	60,99 ± 8,48	0,669
Ферритин (мкг/л), M±SD	мужчины	120,55±20,31	124,77±18,98	0,29
	женщины	94,08±10,24	90,38±9,42	0,065
Коэффициент насыщения трансферрина (%), M±SD		21,02±4,03	19,62±4,06	0,09
Сывороточное железо (Fe) (мкг/мл), M±SD	мужчины	24,17±4,40	23,15±3,54	0,186
	женщины	21,07±3,93	19,66±4,07	0,084

Примечание:

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

Таким образом, при первой донации обе группы были сопоставимыми по показателям общего анализа крови.

При обследовании в исходной точке число доноров с ЛДЖ составило 7 чел. (7,1%). При сравнении в двух группах частота ЛДЖ статистически значимым не различалась – 6,3% (3 чел.) в группе доноров с АГ против 8,0% (4 чел.) в группе доноров без АГ (χ^2=0,113, p=0,737) (рисунок 4).

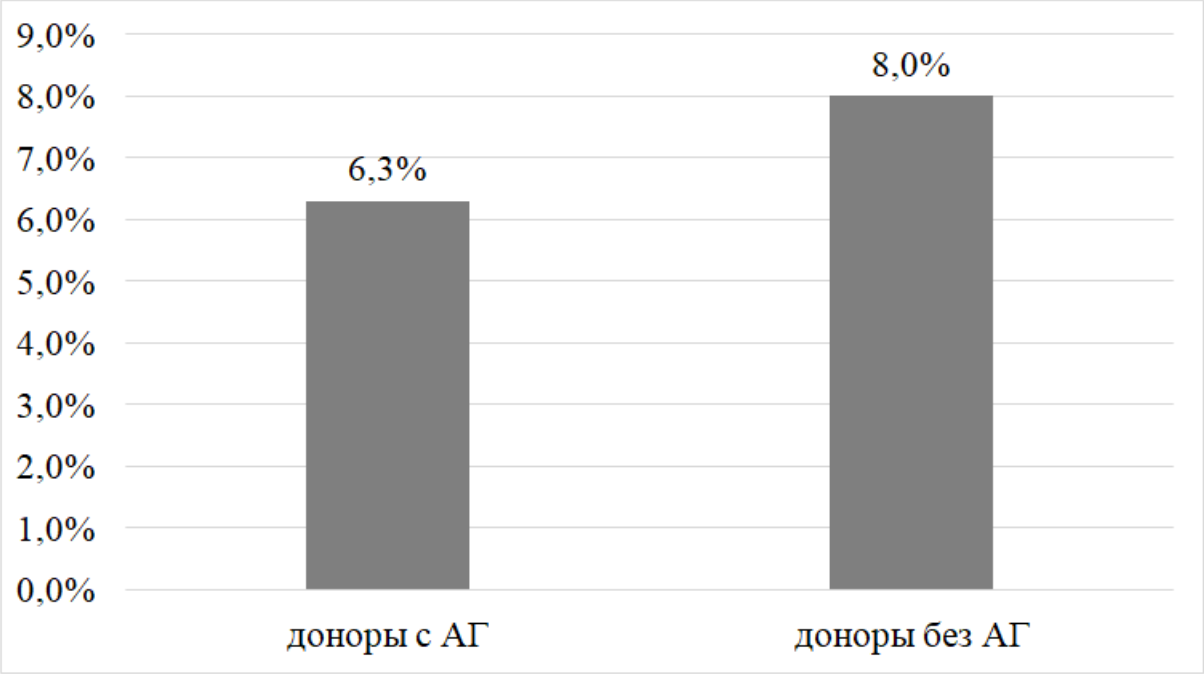

Рисунок 4. Встречаемость латентного дефицита железа у доноров плазмы в начале исследования

Отсутствие статистически значимых показателей между группами позволяет проводить их дальнейшее сравнение.

Основные показатели общего анализа крови доноров плазмы через 1 год представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели общего анализа крови доноров плазмы через 1 год

Показатель		Доноры плазмы с АГ, (n=48)	Доноры плазмы без АГ, (n=50)	p
Эритроциты, $*10^{12}$/л, M±SD	мужчины	4,52±3,41	4,54±3,46	0,96
	женщины	4,25±2,53	4,36±2,54	0,83
Цветной показатель, M±SD	мужчины	0,93±0,05	0,94±0,06	0,746
	женщины	0,91±0,06	0,90±0,05	0,530

Продолжение таблицы 9

Показатель		Доноры плазмы с АГ, (n=48)	Доноры плазмы без АГ, (n=50)	p
Гемоглобин, г/л, M±SD	мужчины	140,18±7,54	142,50±11,68	0,390
	женщины	128,21±11,17	130,71±11,11	0,320
Гематокрит, %, M±SD	мужчины	42,85±2,86	42,23±3,31	0,469
	женщины	39,38±3,98	38,25±2,43	0,474
MCV (фл), M±SD		90,91±1,32	91,88±1,40	0,344
MCH (пг), M±SD		27,51±0,45	27,13±0,49	0,915
MCHC (г/дл), M±SD		33,10±0,16	33,87±0,17	0,842
RDW (%), M±SD		14,55±0,38	15,10±0,40	0,440

Примечание:

MCV – средний объём эритроцита в фемтолитрах (фл),

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах,

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе,

RDW – коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов.

Согласно проведенному статистическому анализу, статистически значимых между группами показателей общего анализа крови через 1 год после начала донаций не выявлено.

Показатели биохимического анализа крови представлены в таблице 10.

Таблица 10. Показатели биохимического анализа крови доноров плазмы через 12 месяцев

Показатель		Доноры плазмы с АГ, (n=48)	Доноры плазмы без АГ, (n=50)	p
ОЖСС (мкмоль/л), M±SD		66,02± 3,15	65,10 ± 3,48	0,128
Ферритин (нг/мл), M±SD	мужчины	116,73±17,92	120,77±17,12	0,408
	женщины	94,08±10,24	90,38±8,42	0,654

Продолжение таблицы 10

Показатель		Доноры плазмы с АГ, (n=48)	Доноры плазмы без АГ, (n=50)	p
Коэффициент насыщения трансферрина (%), M±SD		19,52±1,16	18,57±1,07	0,315
Сывороточное железо (Fe) (мкг/мл), M±SD	мужчины	22,42±1,96	21,95±2,02	0,620
	женщины	19,10±1,88	18,66±1,97	0,706

Примечание: ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

Как видно из представленных данных, по прошествии 1 года наблюдения статистически значимых между группами не появилось, соответственно, можно сделать вывод, что донации плазмы мало влияют на показатели общего анализа крови у доноров как с АГ, так и без АГ.

В отличие от полученных нами данных в литературе имеются сведения о том, что доноры плазмы подвержены развитию анемии, и при частых донациях у них отмечается падение уровня эритроцитов и гемоглобина [78].

Однако отмечается, что развитие анемии во многом зависит от технических особенностей. Дефицит железа возникает при использовании автоматических устройств для сбора без повторной инфузии солевого раствора [83]. В нашем исследовании применялись современные методики с реинфузией с солевым раствором, который омывает устройство для сбора крови и приводит к реинфузии остаточных эритроцитов, в результате этого потери эритроцитов сводятся к минимуму [83].

Распространённость латентного дефицита железа и анемии среди доноров плазмы с АГ и без АГ в конечной точке исследования представлена на рисунке 5.

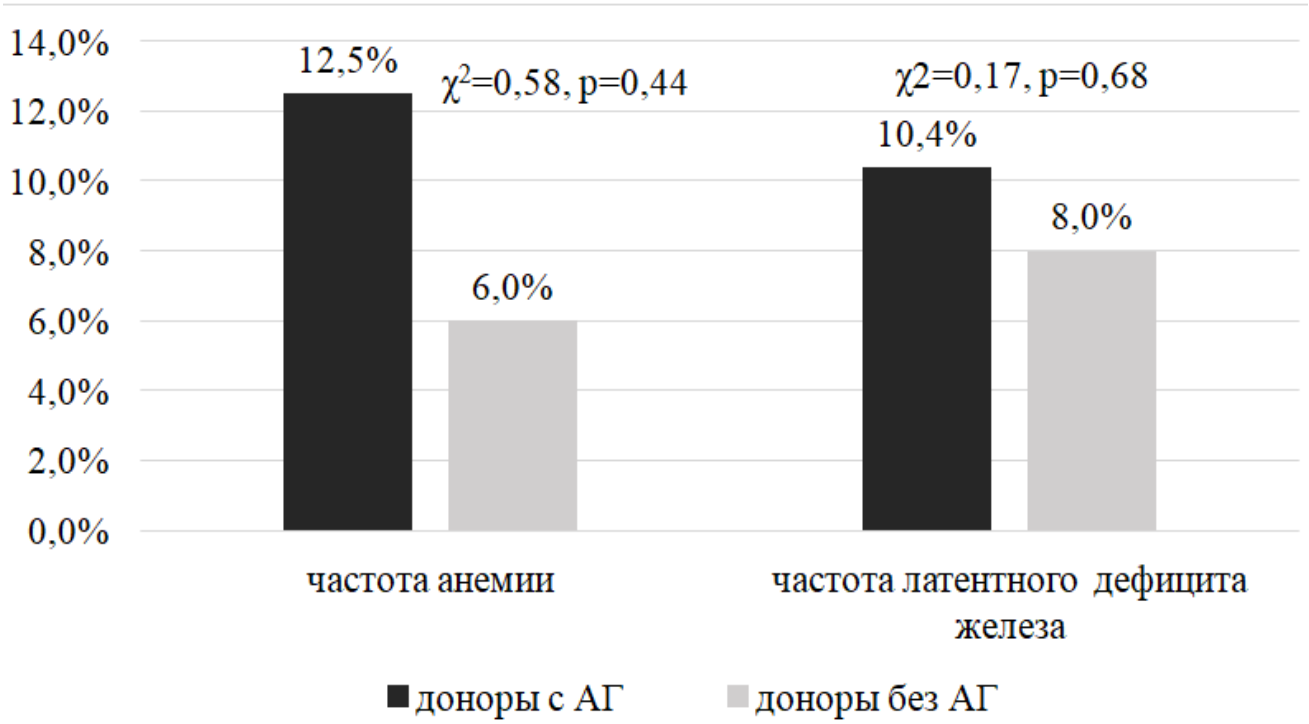

Рисунок 5. Встречаемость анемии и латентного дефицита железа у доноров плазмы в конце исследования

Общая частота развития анемии через год после первой донации составила 9,2% (9 чел.). В группе доноров плазмы с АГ её распространённость составила 12,5% (6 чел.), в группе доноров без АГ – 6,0% (3 чел.) (χ^2=0,58, p=0,44).

Общая распространённость ЛЖД среди доноров плазмы в конечной точке исследования составила 9,2% (9 чел.). Распространённость ЛЖД среди доноров с АГ была 10,4% (5 чел.), а в группе сравнения – 8,0% (4 чел.) (χ2=0,17, p=0,68).

Таким образом, распространённость анемии в двух группах статистически значимо не различалась.

Так же, как и среди доноров цельной крови, среди доноров плазмы анемия несколько чаще встречалась у женщин (55,5%), но в данном случае гендерные различия не достигли уровня статистической значимости.

Для уточнения влияния различных факторов на показатели общего анализа крови, ассоциированных с развитием анемии у доноров плазмы, проведён корреляционный анализ (таблица 11).

Таблица 11. Анализ корреляционных связей показателей крови с характеристиками доноров плазмы

Факторы	Число эритроцитов		Показатели гемоглобина	
	r	p	r	p
Возраст доноров	-0,087	0,373	-0,019	0,780
Частота донации	-0,041	0,675	-0,158	0,024*

Примечание: * – статистически значимое различия между группами, p<0,05

Полученные данные показывают, что у доноров плазмы среди изучаемых факторов только частота донации влияет на показатели крови, а именно на уровень гемоглобина, остальные корреляционные связи оказались статистически недостоверными.

Таким образом, анемия у доноров плазмы менее распространена, чем у доноров крови, и регистрируется у 6,1% исследуемых. Различия в частоте анемии среди доноров плазмы с АГ по сравнению с теми донорами, у которых АГ не зафиксирована, незначительны. Среди факторов, которые способны оказывать влияние на показатели крови у доноров плазмы, – только частота донаций.

3.3. Динамика показателей артериального давления по данным СМАД у доноров с артериальной гипертонией

Для изучения влияния анемии на динамику показателей артериального давления и суточный профиль АД нами ретроспективно проанализированы данные доноров крови с исходной АГ в зависимости от наличия у них анемии. Основную группу составили доноры с АГ, у которых через 1 год после донаций наблюдалось развитие анемии (17 чел.), в группу сравнения вошли доноры, у которых развития анемии не наблюдалось (83 чел.).

В ходе работы проанализировали исходные показатели суточного мониторирования артериального давления у доноров до начала донаций. Показатели СМАД до начала донаций представлены в таблице 12.

Таблица 12. Показатели СМАД до начала донаций у доноров с АГ

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
САД среднесуточное мм рт. ст.	135,6±5,6	133,4±6,7	0,734
САД среднедневное мм рт. ст.	143,1±5,0	141,5±5,9	0,675
САД средненочное мм рт. ст.	121,6±4,8	125,6±7,6	0,456
ДАД среднесуточное мм рт. ст.	82,6±3,6	83,0±3,2	0,777
ДАД среднедневное мм рт. ст.	86,6±3,8	87,6±3,6	0,652
ДАД средненочное мм рт. ст.	71,5±3,1	73,0±4,5	0,321
ПАД среднесуточное мм рт. ст.	52,2±3,6	54,6±3,3	0,691
ПАД среднедневное мм рт. ст.	55,6±3,2	55,6±3,6	0,878
ПАД средненочное мм рт. ст.	51,1±3,3	52,6±3,2	0,742
Вариабельность САД (день), %	15,6±1,6	14,8±1,5	0,564
Вариабельность САД (ночь), %	12,6±1,6	11,5±1,8	0,422
Вариабельность ДАД (день), %	11,0±1,7	11,1±1,6	0,896
Вариабельность ДАД (ночь), %	10,6±1,4	10,8±1,2	0,661
ИВ САД (сутки), %	57,3±8,6	48,7±10,5	0,075
ИВ САД (день), %	61,4±9,6	47,6±11,6	0,066
ИВ САД (ночь), %	58,6±10,6	48,6±13,6	0,054
ИВ ДАД (сутки), %	37,6±7,6	32,6±7,2	0,089
ИВ ДАД (день), %	38,6±8,6	35,6±8,8	0,102
ИВ ДАД (ночь), %	29,9±9,0	25,9±8,7	0,205
СИ САД, %	13,5±1,2	13,0±1,6	0,782

Продолжение таблицы 12

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
СИ ДАД, %	19±2,5	17,6±3,6	0,623
Скор. утрен. подъема САД, мм\ч	15,6±2,1	17,0±2,6	0,128
Скор. утрен. подъема ДАД, мм\ч	14,6±1,6	12,6±1,3	0,201
ЧСС среднее (сутки), уд\мин	77,6±7,8	78,0±8,6	0,892
ЧСС среднее (день), уд\мин	84,6±8,6	85,6±8,8	0,723
ЧСС среднее (ночь), уд\мин	64,2±6,6	67,1±6,9	0,291

Примечание:

ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс, ПАД – пульсовое давление

При сравнении показателей суточного профиля до начала донаций статистически значимых различий между донорами с АГ с развившейся анемией и без развития анемии в последующем не выявлено.

Суточные, дневные и ночные показатели, как САД, так и ДАД и ПАД в двух группах в начале исследования не имели статистических различий.

Показатели вариабельности АД и индекса площади АД у доноров в начале исследования друг от друга статистически не отличались. Суточный индекс и характеристики утреннего подъема в двух группах так же были сопоставимыми.

При оценке частоты встречаемости различных профилей АД в зависимости от наличия анемии отмечено, что в группе доноров без анемии нормальный профиль суточного АД встречался почти у половины доноров, у доноров с анемией встречаемость нормального профиля АД достоверно не отличалась (рисунок 6).

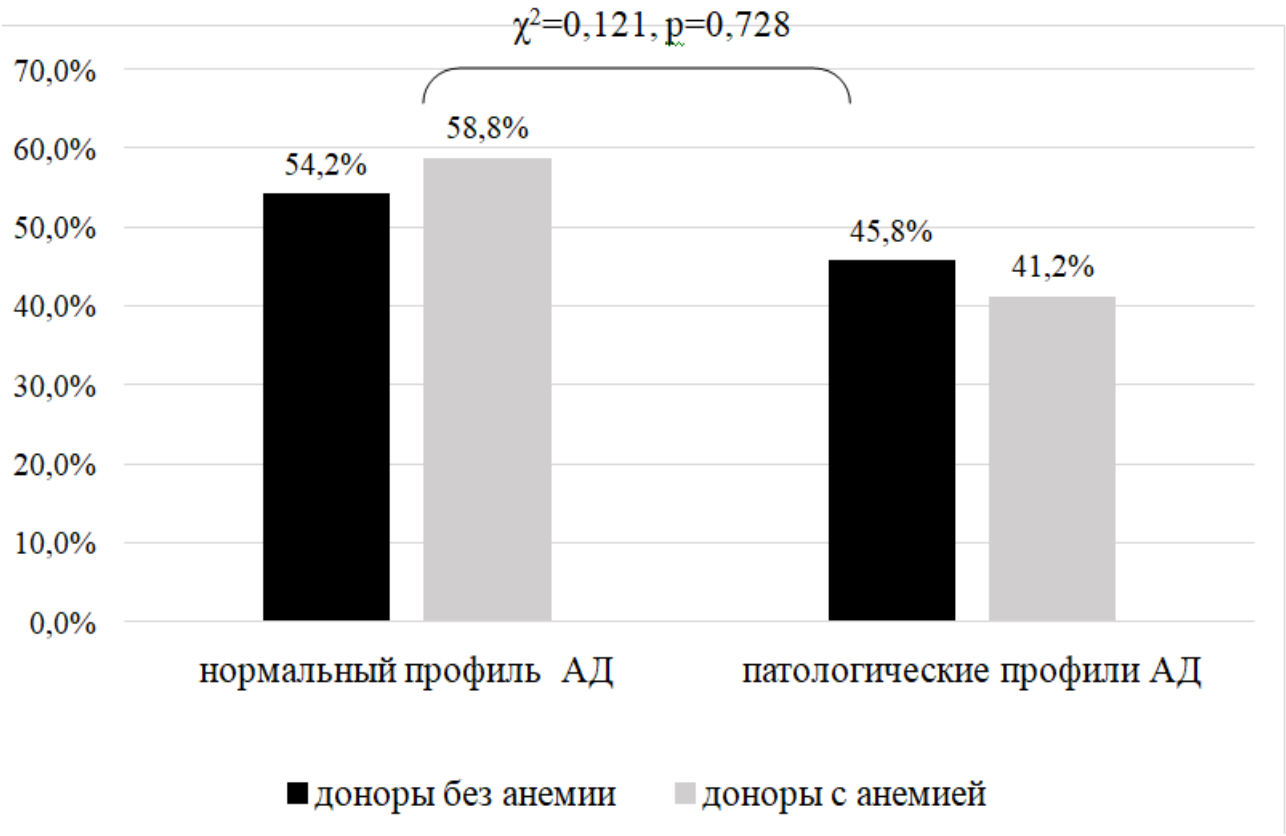

Рисунок 6. Встречаемость нормального профиля АД у доноров с АГ в зависимости от развития анемии через 12 месяцев, до начала донаций

Во всех группах доноров наиболее часто встречались «дипперы» (нормальный суточный ритм АД). При этом статистически значимых различий между встречаемостью различных профилей АД не выявлено (таблица 13).

Таблица 13. Профили суточного индекса АД у исследуемых доноров с АГ по критериям ESC/ESH (2018) в исходной точке

Показатель	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)		Доноры крови с АГ с анемией (n=17)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Найт-пикер	15	18,1	2	11,8	0,398	0,528
Нон-диппер	20	24,1	4	23,5	0,002	0,960

Продолжение таблицы 13

Показатель	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)		Доноры крови с АГ с анемией (n=17)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Диппер	45	54,2	10	58,8	0,121	0,728
Овер-диппер	3	3,6	1	5,9	0,189	0,664

На следующей контрольной точке – 6 мес. – был проведен последующий анализ показателей суточного мониторирования артериального давления у доноров в зависимости от развития АГ (таблица 14).

Таблица 14. Показатели СМАД через 6 мес. от начала донаций у доноров с АГ

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
САД среднесуточное мм рт. ст.	133,8±5,5	136,8±7,0	0,199
САД среднедневное мм рт. ст.	140,1±5,4	143,2±5,9	0,240
САД средненочное мм рт. ст.	120,7±4,2	125,8±8,6	0,075
ДАД среднесуточное мм рт. ст.	80,6±3,6	83,2±3,3	0,315
ДАД среднедневное мм рт. ст.	84,2±3,8	86,2±3,5	0,545
ДАД средненочное мм рт. ст.	70,5±3,1	72,6±4,6	0,110
ПАД среднесуточное мм рт. ст.	52,2±3,4	55,6±3,7	0,133
ПАД среднедневное мм рт. ст.	52,6±3,0	54,8±3,9	0,325
ПАД средненочное мм рт. ст.	50,9±3,3	53,6±4,0	0,088
Вариабельность САД (день), %	13,9±1,6	15,2±1,8	0,178

Продолжение таблицы 14

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
Вариабельность САД (ночь), %	10,8±1,5	12,0±1,9	0,122
Вариабельность ДАД (день), %	10,0±1,4	11,2±1,7	0,296
Вариабельность ДАД (ночь), %	9,6±1,4	10,6±1,4	0,162
ИВ САД (сутки), %	51,6±8,6	49,9±9,9	0,575
ИВ САД (день), %	50,4±9,6	48,6±10,1	0,366
ИВ САД (ночь), %	52,6±10,6	48,8±11,5	0,254
ИВ ДАД (сутки), %	35,6±7,6	34,6±9,0	0,789
ИВ ДАД (день), %	33,6±8,6	36,6±9,4	0,452
ИВ ДАД (ночь), %	27,9±9,0	27,8±9,6	0,905
СИ САД, %	13,0±1,3	14,0±2,0	0,312
СИ ДАД, %	18,5±2,2	18,2±3,0	0,825
Скор. утрен. подъема САД, мм\ч	15,1±2,1	17,6±2,3	0,327
Скор. утрен. подъема ДАД, мм\ч	13,6±1,6	13,6±1,9	0,801
ЧСС среднее (сутки), уд\мин	75,6±7,8	79,0±8,3	0,562
ЧСС среднее (день), уд\мин	83,3±9,2	86,6±8,7	0,423
ЧСС среднее (ночь), уд\мин	63,5±6,0	68,9±6,2	0,394

Примечание: ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс, ПАД – пульсовое давление

По результатам ретроспективной оценки показателей СМАД, проведенного через 6 месяцев от начала донаций, статистически значимых между

анализируемыми группами не отмечено. В целом отмечается некоторая тенденция к повышению показателей АД в группе доноров, у которых в дальнейшем наблюдалось развитие анемии.

Оценка профиля суточного индекса АД у исследуемых доноров через 6 мес. от начала донаций так же не выявила статистически значимых различий между группами (рисунок 7).

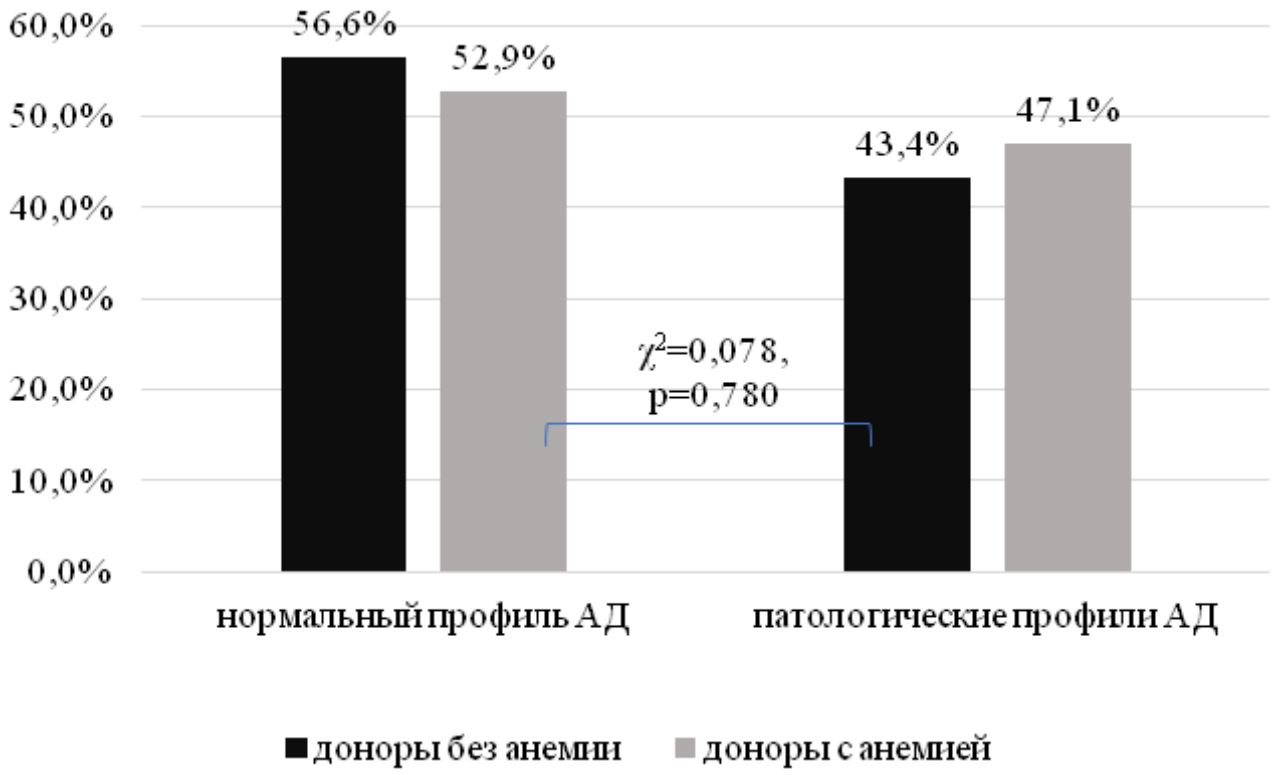

Рисунок 7. Встречаемость нормального профиля АД у доноров с АГ в зависимости от развития анемии через 12 месяцев, через 6 месяцев начала донаций

По прошествии 6 месяцев ни в одной из групп не отмечалось ярко выраженных изменений (таблица 15).

Таблица 15. Профили суточного индекса АД у исследуемых доноров через 6 мес. от начала донаций

Показатель	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)		Доноры крови с АГ с анемией (n=17)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Найт-пикер	14	16,9	2	11,8	0,273	0,601
Нон-диппер	19	22,9	5	29,4	0,329	0,566
Диппер	47	56,6	9	52,9	0,078	0,780
Овер-диппер	3	3,6	1	5,9	0,189	0,664

Тенденции, которые просматривались через полгода от начала донаций, по прошествии 12 месяцев стали более отчётливыми, и по многим показателям в группах сравнения появились явные статистические различия. (таблица 16).

Таблица 16. Показатели СМАД через 12 мес. от начала донаций у доноров с АГ

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии(n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
САД среднесуточное мм рт. ст.	132,6±5,2	139,2±6,4	0,089
САД среднедневное мм рт. ст.	137,7±4,3	147,3±4,9	0,042*
САД средненочное мм рт. ст.	117,4±5,1	129,1±7,3	0,015*
ДАД среднесуточное мм рт. ст.	78,2±4,3	88,7±4,2	0,010*
ДАД среднедневное мм рт. ст.	83,4±5,3	91,0±3,2	0,005*
ДАД средненочное мм рт. ст.	68,8±4,9	72,5±6,5	0,155
ПАД среднесуточное мм рт. ст.	52,4±3,9	56,4±4,8	0,133
ПАД среднедневное мм рт. ст.	53,1±4,7	58,3±5,3	0,055
ПАД средненочное мм рт. ст.	49,5±3,2	53,6±4,2	0,058
Вариабельность САД (день), %	11,4±1,2	19,7±2,9	<0,001*

Продолжение таблицы 16

Показатели	Доноры крови с АГ без анемии (n=83)	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)	p
Вариабельность САД (ночь), %	9,8±1,1	16,1±2,4	<0,001*
Вариабельность ДАД (день), %	8,1±1,8	14,3±3,0	<0,001*
Вариабельность ДАД (ночь), %	8,4±1,3	12,8±1,4	0,005*
ИВ САД (сутки), %	47,3±9,0	51,6±7,4	0,588
ИВ САД (день), %	45,9±6,8	49,9±13,0	0,386
ИВ САД (ночь), %	48,9±7,8	52,1±9,7	0,551
ИВ ДАД (сутки), %	32,4±3,4	36,4±5,2	0,389
ИВ ДАД (день), %	32,1±7,4	37,4±7,4	0,102
ИВ ДАД (ночь), %	25,3±8,1	29,2±9,0	0,301
СИ САД, %	11,2±2,9	16,1±3,1	0,012*
СИ ДАД, %	15,6±1,2	19,5±2,9	0,025*
Скор. утрен. подъема САД, мм\ч	12,2±1,9	16,0±2,2	0,487
Скор. утрен. подъема ДАД, мм\ч	10,1±2,2	13,7±1,6	0,101
ЧСС среднее (сутки), уд\мин	77,1±5,9	81,2±7,4	0,661
ЧСС среднее (день), уд\мин	83,1±8,1	83,2±7,2	0,922
ЧСС среднее (ночь), уд\мин	62,1±3,0	67,8±9,1	0,104

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, p<0,05,
ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс, ПАД – пульсовое давление

При сравнении показателей суточного профиля выявлены статистически значимые различия как в средних показателях САД и ДАД, так и показателях вариабельности САД и ДАД, индексе гипертензии САД и суточном индексе. Подобные изменения могут быть вызваны ремоделированием сосудов вследствие возникшей хронической анемии.

При оценке частоты встречаемости нормального профиля АД и его отклонений в зависимости от наличия анемии у доноров крови статистически

значимых различий между группами не выявлено (рисунок 8).

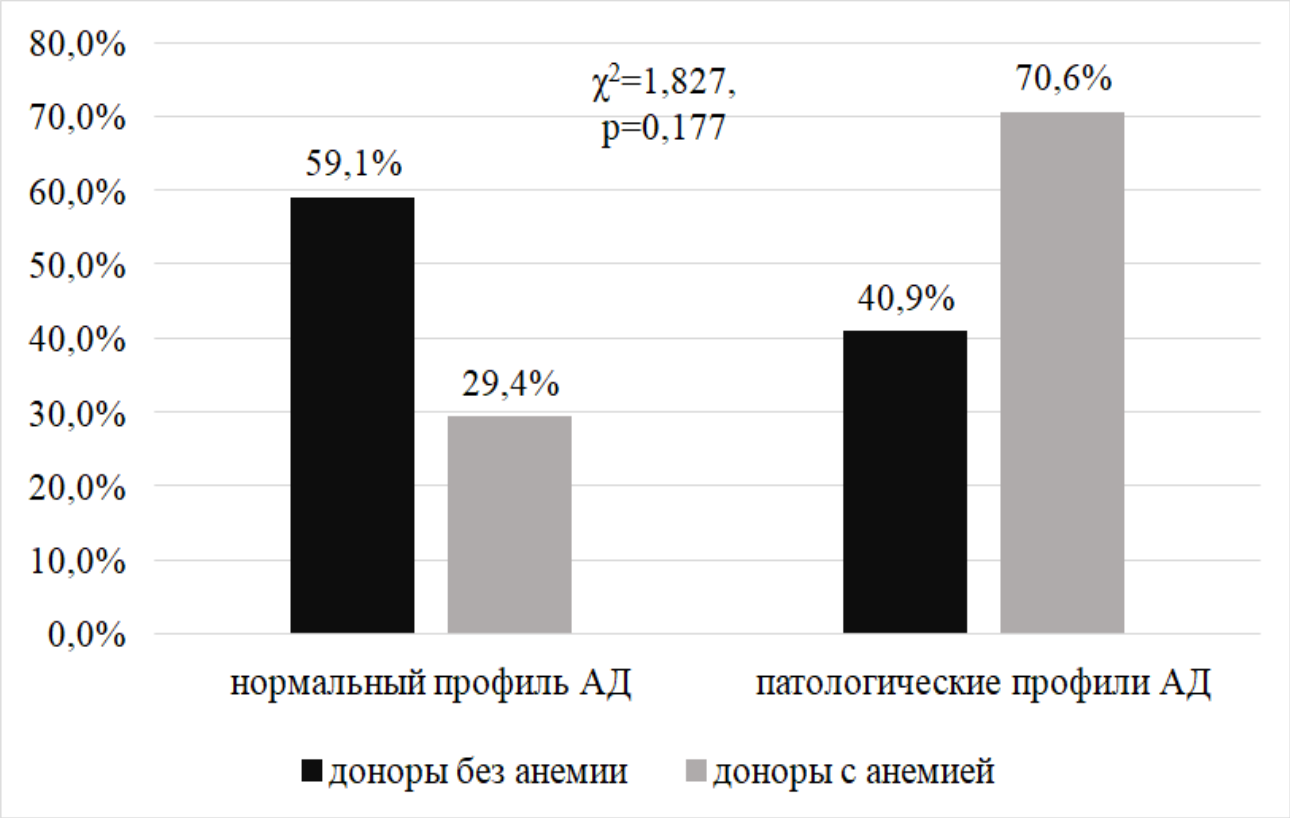

Рисунок 8. Встречаемость нормального профиля АД у доноров с АГ в зависимости от развития анемии через год от начала донаций

В то время как при более детальном изучении частоты встречаемости различных профилей АД отмечено появление статистически значимых различий (таблица 17).

В группе доноров крови, у которых наблюдалось развитие анемии, отмечено снижение числа лиц с нормальным профилем «дипперы» и повышение числа «нон-дипперов», что свидетельствует о потенциально более высоком риске кардиоваскулярных осложнений у изучаемой категории доноров.

Таблица 17. Профили суточного индекса АД у исследуемых доноров через 12 мес. от начала донаций

Показатель	Доноры крови с АГ без анемии, (n=83)		Доноры крови с АГ с анемией, (n=17)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Найт-пикер	13	15,7	4	23,5	0,619	0,431
Нон-диппер	19	22,9	5	35,3	1,158	0,282
Диппер	49	59,0	7	29,4	4,985	0,026*
Овер-диппер	2	2,4	1	11,8	3,216	0,073

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, p<0,05

На рисунке 9 представлена динамика нормального суточного ритма АД (диппер) и патологических ритмов (нон-диппер, найт-пиккер, овер-диппер) через год после начала донаций.

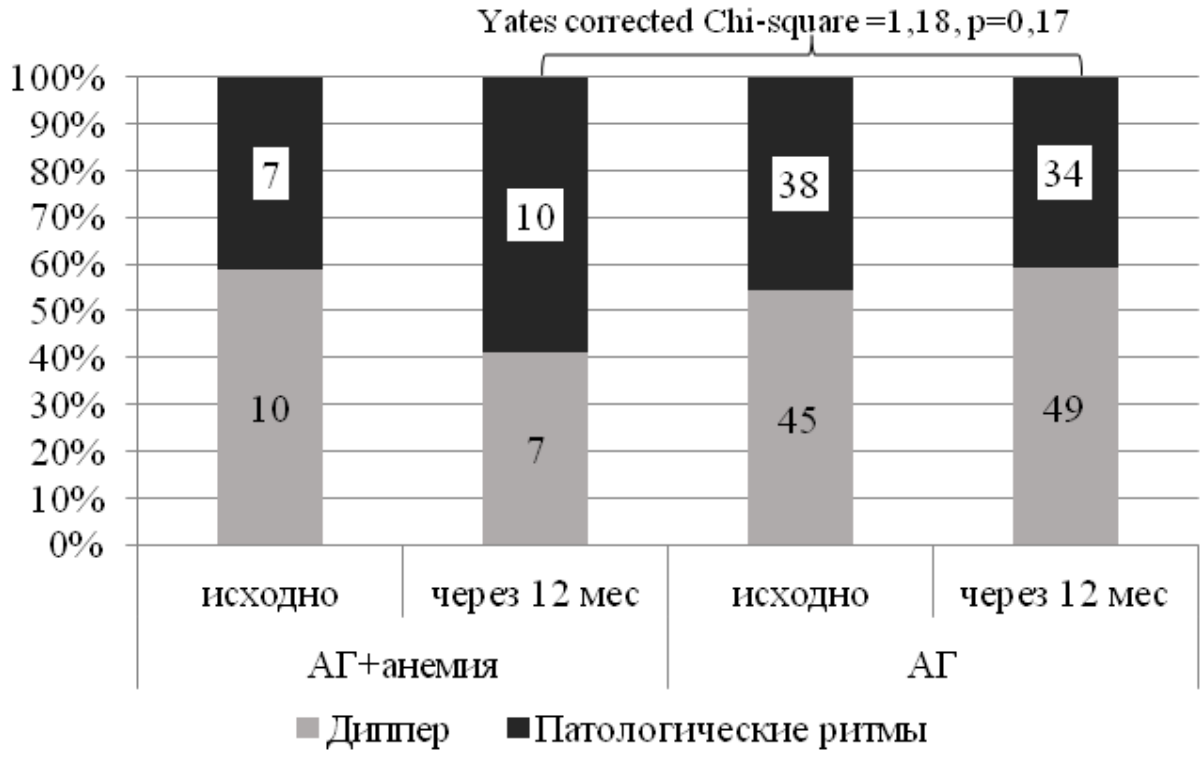

Рисунок 9. Изменение суточных ритмов АД у доноров крови с АГ за 12 месяцев в зависимости от развития анемии через 1 год донаций

Как видно из представленного на рисунке графика, у доноров с АГ, у которых впоследствии развилась анемия, отмечается возрастание встречаемости патологических ритмов АД (нон-диппер, найт-пиккер, овер-диппер). Однако данное изменение не имело статистической значимости (Yates corrected Chi-square=0,47, p=0,49), вероятно, это обусловлено небольшой выборкой, в силу нечастого развития анемии, и при большем числе наблюдений, возможно, статистическая значимость будет иной.

Как видно из представленных в таблице 18 данных, у доноров, у которых в результате донаций через 12 месяцев развилась анемия, отмечается статистически значимая отрицательная динамика таких показателей СМАД, как средние значения САД (день, сутки), средние значения ДАД (день, сутки), вариабельность САД (день, ночь), вариабельность ДАД (день, ночь), суточного индекса САД и скорости утреннего подъема ДАД, а именно: отмечается рост среднесуточного САД на 4,3% (p=0,02) и среднедневного САД на 4,0% (p=0,01), рост среднесуточного ДАД на 6,9% (p=0,0001) и среднедневного ДАД на 3,9% (p=0,024), рост вариабельности САД в дневной период на 33% (p=0,001) и ночной период на 40% (p=0,001), рост вариабельности ДАД в дневной период на 28,8% (p=0,005) и ночной период на 18,5% (p=0,001), увеличение скорости утреннего подъема ДАД на 8,7% (p=0,035).

Таблица 18. Сравнение показателей СМАД до начала донаций и через 12 мес. от начала донаций у доноров с АГ

Показатели	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)		p
	До начала донаций	12 месяцев после первой донации	
САД среднесуточное мм рт. ст.	133,4±6,7	139,2±6,4	0,02*
САД среднедневное мм рт. ст.	141,5±5,9	147,3±4,9	0,004*
САД средненочное мм рт. ст.	125,6±7,6	129,1±7,3	0,18

Продолжение таблицы 18

Показатели	Доноры крови с АГ с анемией (n=17)		p
	До начала донаций	12 месяцев после первой донации	
ДАД среднесуточное мм рт. ст.	83,0±3,2	88,7±4,2	0,0001*
ДАД среднедневное мм рт. ст.	87,6±3,6	91,0±3,2	0,0065*
ДАД средненочное мм рт. ст.	73,0±4,5	72,5±6,5	0,79
ПАД среднесуточное мм рт. ст.	54,6±3,3	56,4±4,8	0,21
ПАД среднедневное мм рт. ст.	55,6±3,6	58,3±5,3	0,09
ПАД средненочное мм рт. ст.	52,6±3,2	53,6±4,2	0,44
Вариабельность САД (день), %	14,8±1,5	19,7±2,9	0,001*
Вариабельность САД (ночь), %	11,5±1,8	16,1±2,4	0,001*
Вариабельность ДАД (день), %	11,1±1,6	14,3±3,0	0,005*
Вариабельность ДАД (ночь), %	10,8±1,2	12,8±1,4	0,001*
ИВ САД (сутки), %	48,7±10,5	51,6±7,4	0,36
ИВ САД (день), %	47,6±11,6	49,9±13,0	0,59
ИВ САД (ночь), %	48,6±13,6	52,1±9,7	0,39
ИВ ДАД (сутки), %	32,6±7,2	36,4±5,2	0,087
ИВ ДАД (день), %	35,6±8,8	37,4±7,4	0,52
ИВ ДАД (ночь), %	25,9±8,7	29,2±9,0	0,28
СИ САД, %	13,0±1,6	16,1±3,1	0,009*
СИ ДАД, %	17,6±3,6	19,5±2,9	0,09
Скор. утрен. подъема САД, мм\ч	17,0±2,6	16,0±2,2	0,23
Скор. утрен. подъема ДАД, мм\ч	12,6±1,3	13,7±1,6	0,035*
ЧСС среднее (сутки), уд\мин	78,0±8,6	81,2±7,4	0,25
ЧСС среднее (день), уд\мин	85,6±8,8	83,2±7,2	0,39
ЧСС среднее (ночь), уд\мин	67,1±6,9	67,8±9,1	0,8

Примечание: * – статистически значимое различие между группами, $p<0,05$,
ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс

У доноров крови с артериальной гипертензией, у которых через год после начала донаций не развилась анемия, не отмечено негативной динамики показателей СМАД в течение года.

Таким образом, нами выявлен факт негативного влияния анемии у доноров крови на течение артериальной гипертензии, в результате чего отмечается повышение сердечно-сосудистого риска у этих доноров, так как в результате 41 крупных рандомизированных исследований было показано, что повышение вариабельности САД связано с повышением общей смертности на 15%, кардиоваскулярной смертности на 18%, а также с увеличением риска развития инфаркта миокада и мозгового инсульта на 10 и 15% соответственно [152] Поскольку у доноров крови и её компонентов развитие анемии является приобретенным процессом, интересно проследить, какие факторы повышают риск развития данной патологии. Их изучению посвящены два следующих раздела.

3.4. Многофакторный анализ факторов развития анемии у доноров

Учитывая, что развитие анемии при донорстве крови и её компонентов зависит от множества генов и средовых факторов, это не позволило в процессе анализа данных ограничиться только изолированной оценкой парных связей между половозрастными факторами и уровнем гемоглобина. В ходе обработки полученных в результате исследования данных учитывалось влияние на уровень гемоглобина основных факторов, имеющих прямое или косвенное патогенетическое влияние на развитие анемии. Демографические и анамнестические показатели были отобраны для включения в анализ на основании клинического опыта и данных литературных источников. Были выбраны такие факторы, как пол, возраст, курение, частота и тип донаций.

Распространенность анемии среди всех исследуемых доноров с учетом донорской активности, вида донаций крови, пола, возраста и анамнестических

данных представлена в таблице 19.

Таблица 19. Влияние донорской активности, демографических и анамнестических данных на развитие анемии у всех исследуемых доноров

Фактор	N			χ^2	p
	Всего	Анемия есть	Анемии нет		
Всего	200	24	176		
Вид донации					
Донация цельной крови	102	15	87	1,01	0,31
Донация плазмы	98	9	89		
Пол					
Мужчины	92	8	84	1,75	0,18
Женщины	108	16	92		
Возраст					
Старше 60 лет	14	7	7	9,92	0,001*
Младше 60 лет	186	17	169		
Курение					
Курит	19	5	14	2,71	0,099
Не курит	181	19	162		

Примечание: * – статистическая значимость, $p<0,05$

Распространенность анемии среди исследуемых доноров с АГ с учетом донорской активности, демографических и анамнестических данных представлена в таблице 20.

Таблица 20. Влияние донорской активности, демографических и анамнестических данных на развитие анемии у всех исследуемых доноров

Фактор	N			χ^2	p
	Всего	Анемия есть	Анемии нет		
Всего	100	17	83		
Вид донации					
Донация цельной крови	52	11	41	0,78	0,37
Донация плазмы	48	6	42		
Пол					
Мужчины	46	6	40	0,51	0,48
Женщины	54	11	43		
Возраст					
Старше 60 лет	8	4	4	4,41	0,035*
Младше 60 лет	92	13	79		
Курение					
Курит	10	3	7	0,50	0,147
Не курит	90	14	76		

Примечание: * – статистическая значимость, $p<0,05$

В результате анализа выявлена статистически значимая связь между развитием анемии и возрастом доноров.

Для подсчёта взаимного влияния фактора на уровень гемоглобина и развитие анемии, соответственно, выполнен многофакторный дисперсионный анализ (таблица 21).

Таблица 21. Результаты многофакторного дисперсионного анализа

	Степень свободы	SS	MS	F	p
Возраст	1	297	297	1,59	0,207
Пол	1	7817	7817	41,83	<0,000001*
Кратность донации	1	418	418	2,24	0,135
Тип донации	1	1774	1774	9,50	0,002*
Возраст *Пол	1	1143	1143	6,11	0,014*
Возраст*Кратность донации	1	223	223	1,19	0,276
Пол*Кратность донации	1	470	470	2,52	0,113
Возраст*Тип донации	1	69	69	0,37	0,544
Пол*Тип донации	1	135	135	0,72	0,395
Кратность донации*Тип донации	1	143	143	0,76	0,383
Возраст*Пол*Кратность донации	1	1757	1757	9,40	0,002*
Возраст*Пол*Тип донации	1	1372	1372	7,34	0,007*
Возраст*Кратность донации*Тип донации	1	776	776	4,15	0,042*
Пол*Кратность донации*Тип донации	1	843	843	4,51	0,034*
Возраст*Пол*Тип донации*Кратность донации	1	1605	1605	8,59	0,003*

Примечание: * – статистическая значимость, p<0,05

Таким образом, нами отмечено наличие взаимного влияния на уровень гемоглобина таких факторов, как пол, возраст, тип и кратность донации. Более

возрастные женщины, сдающие цельную кровь 4 раз в год, имеют более высокую вероятность развития латентного дефицита железа, что приводит к снижению уровня гемоглобина с последующим формирования ЖДА.

Проведен метод логистической регрессии – расчет оценок регрессионных коэффициентов b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 уравнения

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4,$$

где X_1, X_2, X_3, X_4 – независимые признаки; $Y = \ln(P/(1 - P))$, P – значение зависимого (объясняемого) признака.

В нашем исследовании под признаками следует понимать: X_1 – пол (бинарный признак), X_2 – возраст (количественный признак), X_3 – вид донации (плазма или кровь, бинарный признак), X_4 – уровень гемоглобина (количественный признак) и P – анемия (бинарный признак).

Было получено значение $p = 0.0000 < 0.05$, следовательно, полученная модель достаточно адекватно описывает взаимосвязь анемии с исследуемыми факторами (пол, возраст, видом донации и уровень гемоглобина).

Оценки регрессионных коэффициентов: $b_0 = 11.11609$, $b_1 = 0.08204492$, $b_2 = 0.005802728$, $b_3 = –1.314253$, $b_4 = –0.09992457$.

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом.

Значения коэффициентов b_i – это натуральные логарифмы отношения шансов (ОШ) для каждого признака X_i ($i = 1, 2, 3, 4$). Следовательно, для X_i признака величина отношения шансов вычисляется по формуле: $ОШ_i = e^{bi}$, где число e – математическая константа, приближенно равная 2.71828. В нашем случае оценки отношений шансов: $ОШ_1 = 1.0855$, $ОШ_2 = 1.0058$, $ОШ_3 = 0.2687$, $ОШ_4 = 0.9049$.

Интерпретация отношений шансов в логистической регрессионной модели. При увеличении на единицу значения i-ого количественного признака шанс возникновения анемии увеличивается в число раз, равной величине $ОШ_i$. Для i-ого бинарного признака величина $ОШ_i$ – это отношение шанса того, что событие произойдет в одной группе, к шансу того, что оно произойдет в другой группе.

Значение Y в уравнении логистической регрессии – это натуральный

логарифм отношения шансов возникновения анемии.

Вероятность возникновения анемии для каждого пациента вычисляется по формуле:

$$P_j = e^{yj} / (1 + e^{yj}),$$

где y_j – j-е значение переменной Y (j = 1, ..., 200).

На основании полученных результатов на языке HTML создана программа ЭВМ для расчета риска развития анемий у доноров цельной крови и плазмы как здоровых, так и страдающих АГ.

Представлен фрагмент программы ЭВМ:

```
<!DOCTYPE html>
<html lang="en">
<head>
<meta charset="UTF-8">
<meta name="viewport" content="width=device-width, initial-scale=1.0">
<title>Тест</title>
<link rel="stylesheet"
href="https://stackpath.bootstrapdn.com/bootstra/4.5.0/css/bootstrap.min.css"
integrity="sha384-
9aIt2nRpC12Uk9gS9baDl411NQApFmpC26EwAOH8WgZl5MYYxFfc+NccPb1dKGj
7Sk" crossorigin="anonymous">
</head>
<body>
<div style="padding:15px" class="container">
<div class="row">
<h3>Определение риска развития анемии у доноров</h3>
<div class="col-md-12">
<div class="form-group">
```

```
<label for="">Вид дотации</label>
<select class="form-control" name="donation_type" id="">
<option value="1">Кровь</option>
<option value="2">Плазма</option>
</select>
</div>
</div>
<div class="col-md-12">
<div class="form-group">
<label for="">Ваш пол</label>
<select class="form-control" name="pol" id="">
<option value="f">Женский</option>
<option value="m">Мужской</option>
</select>
</div>
</div>
<div class="col-md-12">
<div class="form-group">
<label for="">Ваш возраст</label>
<input class="form-control" name="age" type="text">
</div>
<div class="col-md-12">
<div class="form-group">
<label for="">Уровень гемоглобина</label>
<input class="form-control" class="form-control" name="gemoglobin" type="text">
</div>
</div>
<div class="col-md-12"><button type="submit" class="btn btn-
primary">Проверить</button></div>
</body>
```

```
</html>
<?php
$donation = $_POST['donation'];
$pol = $_POST['pol'];
$age = $_POST['age'];
$time = $_POST['time'];
$gemoglobin = $_POST['gemoglobin'];
if(!$donation) echo 'Вид дотации не выбран';
if(!$pol) echo 'Пол не выбран';
if(!$time) echo 'Время не заполнено';
if(!$gemoglobin) echo 'Гемоглобин не заполнен';
if(!$age) echo 'Возраст не заполнен';
if ($donation == 1) {
if ($pol == 'f') {
//normalize CG
// $risk, Dubois
$risk = 11.11609 + 0.08204492*$pol + 0.005802728*$age + –1.314253*$donation + –
0.09992457*$gemoglobin
if ($risk >0) {
if($age > 60 && $gemoglobin < 120)
$risk = true;
else
$risk = false;
}else{
if($age > 55 && $gemoglobin < 125)
$risk = true;
else
$risk = false;
}else{
if ($time > 2 && $time < 4)
```

```
$risk = true;
else
$risk = false;
}
if ($risk) {
?>
<div class="alert alert-danger" role="alert">
Риск развития анемии высокий.
</div>
<?
}
else
{
?>
<div class="alert alert-success" role="alert">
Риск развития анемии низкий.
</div>
<?
}
```

4.5. Генетические предпосылки к развитию анемии у доноров крови

Причины развития заболеваний у доноров крови достаточно разнообразны, однако многие из них остаются малоизученными, в частности, в литературе наблюдается явный недостаток данных о влиянии наследственности [12, 102].

Особенно мало сведений о роли системы HLA, в связи с чем одной из задач данной работы стало изучение влияния антигенов на состояние здоровья доноров.

Частота встречаемости различных HLA антигенов у исследуемых доноров

крови и плазмы, вошедших в наше исследование, представлена в таблице 22.

Таблица 22. Встречаемость HLA антигенов у доноров крови

Показатель	Доноры крови, (n=200)	
	Абс.	%
A1	26	13,0%
A2	167	83,5%
A3	64	32,0%
A9	10	5,0%
A10	9	4,5%
A11	52	26,0%
A19	1	0,5%
A23	39	19,5%
A24	44	22,0%
A25	14	7,0%
A26	8	4,0%
A28	7	3,5%
A29	4	2,0%
A30	7	3,5%
A31	7	3,5%
A32	6	3,0%
A33	4	2,0%
A36	1	0,5%
B5	4	2,0%
B7	88	44,0%
B8	15	7,5%
B12	16	8,0%
B13	32	16,0%
B14	12	6,0%

Продолжение таблицы 22

Показатель	Доноры крови, (n=200)	
	Абс.	%
B15	18	9,0%
B16	4	2,0%
B17	11	5,5%
B18	21	10,5%
B21	5	2,5%
B22	7	3,5%
B27	22	11,0%
B35	58	29,0%
B37	1	0,5%
B38	14	7,0%
B39	14	7,0%
B40	36	18,0%
B41	1	0,5%
B44	34	17,0%
B45	21	10,5%
B47	10	5,0%
B49	13	6,5%
B50	3	1,5%
B51	33	16,5%
B52	6	3,0%
B55	5	2,5%
B56	1	0,5%
B57	1	0,5%
B60	27	13,5%
B61	6	3,0%
B62	13	6,5%

Как видно из представленных данных, наиболее часто встречаемыми были следующие антигены – A2, A3, A11, A23, A24, B35; антигены A19, A36, B37, B41, B56, B57 обнаруживались, наоборот, реже.

Отношение шансов развития анемии при наличии HLA-антигенов у часто сдающих кровь доноров представлено в таблице 23.

Таблица 23. Таблица отношения шансов развития анемии у доноров при наличии различных генов

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
A1	Есть ген	2	24	0,883 (95%ДИ 0,19 – 4,106)
	Нет гена	15	159	
A2	Есть ген	13	154	0,612 (95%ДИ 0,186 – 2,009)
	Нет гена	4	29	
A3	Есть ген	4	60	0,631 (95%ДИ 0,197 – 2,017)
	Нет гена	13	123	
A9	Есть ген	1	9	1,208 (95%ДИ 0,144 – 10,153)
	Нет гена	16	174	
A10	Есть ген	0	9	-
	Нет гена	17	174	
A11	Есть ген	6	46	1,625 (95%ДИ 0,569 – 4,639)
	Нет гена	11	137	
A19	Есть ген	0	1	-
	Нет гена	17	182	
A23	Есть ген	4	35	1,301 (95%ДИ 0,4 – 4,233)
	Нет гена	13	148	
A24	Есть ген	4	40	1,1 (95%ДИ 0,34 – 3,559)
	Нет гена	13	143	

Продолжение таблицы 23

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
A25	Есть ген	0	14	-
	Нет гена	17	169	
A26	Есть ген	0	8	-
	Нет гена	17	175	
A28	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 – 16,279)
	Нет гена	16	177	
A29	Есть ген	0	4	-
	Нет гена	17	179	
A30	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 – 16,279)
	Нет гена	16	177	
A31	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 – 16,279)
	Нет гена	16	177	
A32	Есть ген	0	6	-
	Нет гена	17	177	
A33	Есть ген	0	4	-
	Нет гена	17	179	
A36	Есть ген	0	1	-
	Нет гена	17	182	
B5	Есть ген	0	4	-
	Нет гена	17	179	
B7	Есть ген	12	76	3,379 (95%ДИ 1,143 – 9,99)*
	Нет гена	5	107	
B8	Есть ген	2	13	1,744 (95%ДИ 0,359 – 8,462)
	Нет гена	15	170	
B12	Есть ген	1	15	1,493 (95%ДИ 0,312 – 7,158)

Продолжение таблицы 23

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
	Нет гена	16	168	
B13	Есть ген	3	29	1,138 (95%ДИ 0,307 – 4,211)
	Нет гена	14	154	
B14	Есть ген	0	12	-
	Нет гена	17	171	
B15	Есть ген	1	17	0,61 (95%ДИ 0,076 – 4,89)
	Нет гена	16	166	
B16	Есть ген	0	4	-
	Нет гена	17	179	
B17	Есть ген	1	10	1,081 (95%ДИ 0,13 – 8,995)
	Нет гена	16	173	
B18	Есть ген	1	20	0,509 (95%ДИ 0,064 – 4,049)
	Нет гена	16	163	
B21	Есть ген	0	5	-
	Нет гена	17	178	
B22	Есть ген	2	5	4,747 (95%ДИ 0,848 – 26,577)
	Нет гена	15	178	
B27	Есть ген	0	22	-
	Нет гена	17	161	
B35	Есть ген	6	52	1,374 (95%ДИ 0,483 – 3,909)
	Нет гена	11	131	
B37	Есть ген	0	1	-
	Нет гена	17	182	
B38	Есть ген	1	13	0,817 (95%ДИ 0,1 – 6,658)
	Нет гена	16	170	

Продолжение таблицы 23

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
B39	Есть ген	1	13	0,817 (95%ДИ 0,1 – 6,658)
	Нет гена	16	170	
B40	Есть ген	4	32	1,452 (95%ДИ 0,444 – 4,743)
	Нет гена	13	151	
B41	Есть ген	0	1	-
	Нет гена	17	182	
B44	Есть ген	5	29	2,213 (95%ДИ 0,725 – 6,756)
	Нет гена	12	154	
B45	Есть ген	4	17	3,005 (95%ДИ 0,881 – 10,247)
	Нет гена	13	166	
B47	Есть ген	1	9	1,208 (95%ДИ 0,144 – 10,153)
	Нет гена	16	174	
B49	Есть ген	0	13	-
	Нет гена	17	170	
B50	Есть ген	0	3	-
	Нет гена	17	180	
B51	Есть ген	1	32	0,295 (95%ДИ 0,038 – 2,304)
	Нет гена	16	151	
B52	Есть ген	0	6	-
	Нет гена	17	177	
B55	Есть ген	0	5	-
	Нет гена	17	178	
B56	Есть ген	0	1	-
	Нет гена	17	182	
B57	Есть ген	0	1	-

Продолжение таблицы 23

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
	Нет гена	17	182	
B60	Есть ген	3	24	1,42 (95%ДИ 0,38 – 5,308)
	Нет гена	14	159	
B61	Есть ген	1	5	2,225 (95%ДИ 0,245 – 20,227)
	Нет гена	16	178	
B62	Есть ген	0	13	-
	Нет гена	17	170	

Примечание: * – статистическая значимость, p<0,05

Согласно полученным данным, у доноров крови наличие B7 HLA-антигена повышает риск развития анемии более чем в 3 раза – ОШ – 3,379 (95% ДИ 1,143 – 9,99). К сожалению, точный механизм данного явления нам не известен, но, поскольку HLA B7 связан с развитием гемохроматоза [91], то в качестве патогенного воздействия можно предположить нарушение обмена железа.

Таким образом, наличие антигена HLA B7 у доноров является дополнительным риском развития железодефицитной анемии.

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что у доноров крови наследственная предрасположенность так же имеет роль в формировании железодефицитной анемии.

Проведение собственных исследований позволило выявить, что развитие анемии отягощает течение АГ при её наличии у доноров крови. При этом возникновение анемии и латентного дефицита железа во многом зависит от частоты и вида донации, возраста и пола донора, а также может быть обусловлено генетическими факторами (наличие антигена HLA B7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире доноры сдают более миллиона единиц крови в год. Даже при таких темпах мировой спрос на кровь остаётся неудовлетворенным, соответственно, для достижения хрупкого баланса между предложением и спросом необходимо развитие системы мероприятий, направленных на стимулирование донорства. В данном аспекте первоочередной становится проблема сохранения здоровья доноров крови, поскольку они регулярно сталкиваются с риском соматических и инфекционных заболеваний.

Одной из основных медицинских проблем у доноров крови является железодефицитная анемия, которая приводит к массовым отводам от донорства и, которая, согласно имеющимся исследованием, способна усугублять течение сопутствующей патологии, в частности, артериальной гипертензии.

Учитывая важнейшее медико-социальное значение сердечно-сосудистых заболеваний и не менее важную проблему донорства крови, мы решили проследить особенности возникновения анемии у доноров крови и её влияние на течение артериальной гипертензии.

С данной целью с 2015 по 2020 гг. на базе Ульяновской областной станции переливания крови было проведено исследование, включившее в себя 200 доноров, которые были подразделены на подгруппы в зависимости от наличия АГ и вида донации.

На исходной точке были проанализированы данные 200 доноров крови, которые впервые обратились для сдачи крови или плазмы. Среди них 100 доноров имели сопутствующую АГ 1-й степени, которая не является противопоказанием для донорства крови. Средний возраст и гендерный состав групп статистически значимым не отличался.

Анализ проводился в двух подгруппах – среди доноров цельной крови и доноров плазмы.

В начальной точке исследования, когда доноры впервые обратились на

станцию, показатели общего анализа крови в двух группах были сопоставимыми, что позволяет проводить их дальнейшее сравнение. Через год были обнаружены достоверные признаки истощения запасов железа в группе доноров цельной крови с АГ. По сравнению с донорами без АГ у них были ниже показатели ферритина и сывороточного железа. При оценке распространённости латентного дефицита железа через год так же у них были отмечены более высокие показатели у 21,1% (11 чел.) против 6,0% (3 чел.) в группе доноров без АГ (χ^2=4,56, p=0,032). Встречаемость анемии в двух группах статистически значимо не различалась.

По прошествии 1 года наблюдения статистически значимых различий между группами доноров, сдающих плазму, в зависимости от наличия у них АГ не появилось, соответственно, можно сделать вывод, что донации плазмы мало влияют на показатели крови у доноров как с АГ, так и без АГ. Несмотря на наличие литературных данных, свидетельствующих о возможном риске падения уровня эритроцитов и гемоглобина у активных доноров плазмы, благодаря использованию современной аппаратуры подобных осложнений удалось избежать [73].

Таким образом, наше исследование подтвердило факт нередкого развития анемии у доноров цельной крови вследствие донаций. Несмотря на то, что частота развития анемии среди доноров с АГ статистически не отличается от таковой у доноров без АГ, распространённость ЛДЖ в первой группе выше, что является статистически значимым. Это указывает на повышенный риск развития анемии в дальнейшем – при продолжении донаций.

Отметим, что в масштабном продолжительном исследовании Interval, затронувшем 25 центров и включившем в себя 38 035 доноров крови, за 2-х летний период наблюдения было показано, что негативные эффекты донорства имеют накопительный характер [117]. Соответственно, есть вероятность увеличения частоты анемии среди исследуемых доноров с увеличением стажа, что тоже следует учитывать при планировании донаций.

Возраст доноров и женский пол являются факторами, способствующими развитию анемии для всех доноров вне зависимости от наличия АГ.

Полученные нами цифры совпадают с данными других исследователей [119, 121]. Недавнее исследование RISE (REDS-II Donor Iron Status Evaluation) показало тревожные результаты: среди 2425 мужчин и женщин в Соединенных Штатах, участвовавших в сдаче крови, 66% частых доноров-женщин и 49% частых доноров-мужчин имели дефицит железа. При этом авторы отмечают, что многие из этих доноров не будут обращаться к врачам и будут продолжать пытаться регулярно сдавать кровь каждые 56 дней. А в отношении тех, кто действительно обращается к врачам, специалисты могут упустить из виду эту важную причину анемии и ЛДЖ и начать неуместные исследования в поисках других основных причин [102].

В нашей работе анемия чаще возникала у женщин, что во многом обусловлено возрастом исследуемых. Среди них было много женщин, находившихся в предменопаузальном периоде, у которых, по данным литературы, риск возникновения анемии максимально высокий [134].

Корреляционный анализ, проведенный для уточнения влияния различных факторов на показатели общего анализа крови, показал, что наибольшее влияние оказывает возраст доноров. У доноров крови корреляция между возрастом и уровнем эритроцитов составила r=-0,170, p=0,011, между возрастом и уровнем гемоглобина r=-0,211, p=0,001. У доноров плазмы среди изучаемых факторов отмечено влияние частоты донации на уровень гемоглобина r=-0,158, p=0,024.

Выявленные взаимосвязи объясняются накоплением с возрастом хронических заболеваний и истощением депо железа. Согласно современным представлениям, в основе анемии хронических заболеваний лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикуло-эндотелиальной системы вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации предшественников эритроцитов, синтеза эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [22, 26]. Таким образом, для сохранения здоровья пожилых доноров целесообразно ограничить у них допустимое количество донаций.

Дискуссии по поводу безопасности донаций пожилыми людьми идут давно, в некоторых странах даже существуют возрастные ограничения для донорства

крови [87]. В то же время имеет место и иное мнение, что возраст не может быть единственным критерием для отбора доноров, и необходимо учитывать иные факторы, которые могут отразиться на частоте возникающих побочных реакций и осложнений [56].

Подчеркнем, что влияния артериальной гипертензии на показатели крови и риск развития железодефицитных состояний нами не выявлено. Нами была выдвинута гипотеза, согласно которой у доноров крови и её компонентов развитие анемии может усугублять течение АГ.

Для этого на втором этапе нашего исследования было изучено влияние анемии на динамику показателей артериального давления, суточный профиль АД. Был проведен ретроспективный анализ данных доноров крови с исходной АГ в зависимости от наличия у них анемии. Основную группу составили доноры с АГ, у которых через 1 год после донаций наблюдалось развитие анемии (17 чел.), в группу сравнения вошли доноры, у которых формирование анемии не наблюдалось (83 чел.). При сравнении показателей суточного профиля до начала донаций статистически значимых различий между донорами с развившейся в последующем АГ и без неё статистически значимых различий не выявлено. Через 6 месяцев, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, отмечалась тенденция к повышению показателей АД в группе доноров, у которых в дальнейшем наблюдалось развитие анемии. В тоже время, среди доноров, у которых в дальнейшем не наблюдалось анемии, показатели АД, наоборот, имели тенденцию к снижению.

Через 12 месяцев от начала донаций в группах отмечено наличие статистически значимых различий как в средних показателях САД и ДАД, так и показателях вариабельности САД и ДАД, индексе гипертензии САД и суточном индексе. Подобные изменения могут быть вызваны ремоделированием сосудов вследствие возникшей хронической анемии. Отметим, что полученные данные совпадают с имеющими исследованиями на данную тематику, в частности, известно, что ассоциация низкого уровня гемоглобина, который и отражает анемию, характеризуется недостаточным контролем артериального давления и

является маркером повышенного кардиоваскулярного риска [132]. По литературным данным, пациенты, страдающие АГ с сопутствующей анемией, имеют более высокие значения среднесуточного, ночного артериального давления по сравнению с теми, у которых не отмечалось снижение уровня гемоглобина, что так же коррелирует с данными нашего исследования. Так же нами подтвержден факт недостаточного снижения ночного АД [123].

Поскольку у доноров крови и её компонентов развитие анемии является приобретенным процессом, влияющим на состояние сердечно-сосудистой системы, был проведен многомерный анализ для изучения роли различных факторов. По его результатам было отмечено, что помимо кратности и типа донации, так же значимыми факторами развития анемии являются пол и возраст.

Таким образом, для сохранения здоровья доноров с сопутствующей патологией, снижения у них риска развития анемии и сердечно-сосудистого риска, необходим дифференцированный подход к осуществлению донаций. Для этого нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ, определяющая группу риска для каждого конкретного донора.

Предложенная программа для ЭВМ включает перечень индивидуальных вопросов для доноров и позволяет прогнозировать риск развития анемии при последующих донациях.

Ниже на рисунке 10 представлен интерфейс программы.

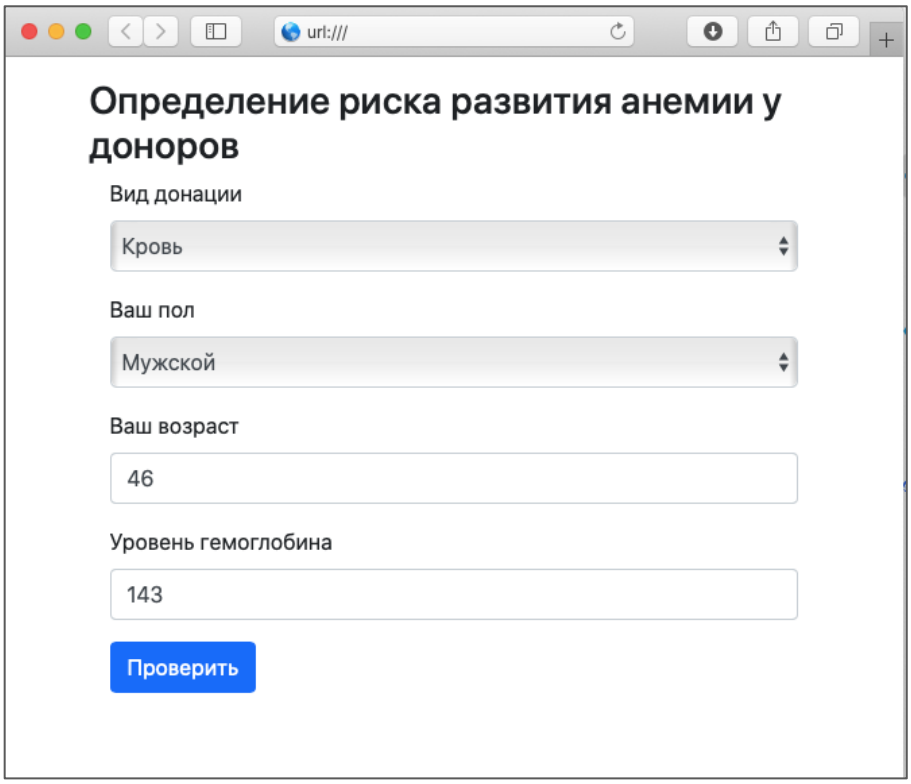

Рисунок 10. Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития анемии среди доноров – опросник

После ответа на вопросы предоставляется результат о существующем риске анемии и рекомендации по срокам следующей донации.

У доноров может быть выявлен высокий риск развития анемии, при котором рекомендуется выдержать как минимум 14-ти недельный перерыв между донациями (рисунок 11).

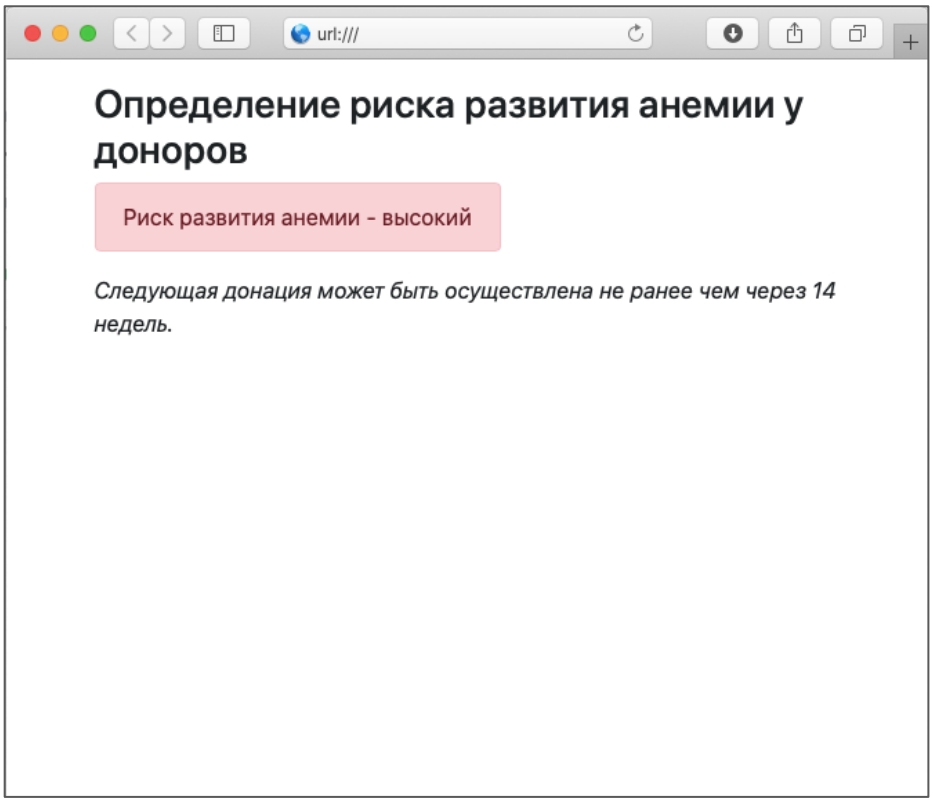

Рисунок 11. Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития анемии среди доноров – один из вариантов результата

Второй вариант – низкий риск развития анемии. При нём можно выдерживать меньший интервал между донациями и сократить срок между кроводачами (рисунок 12).

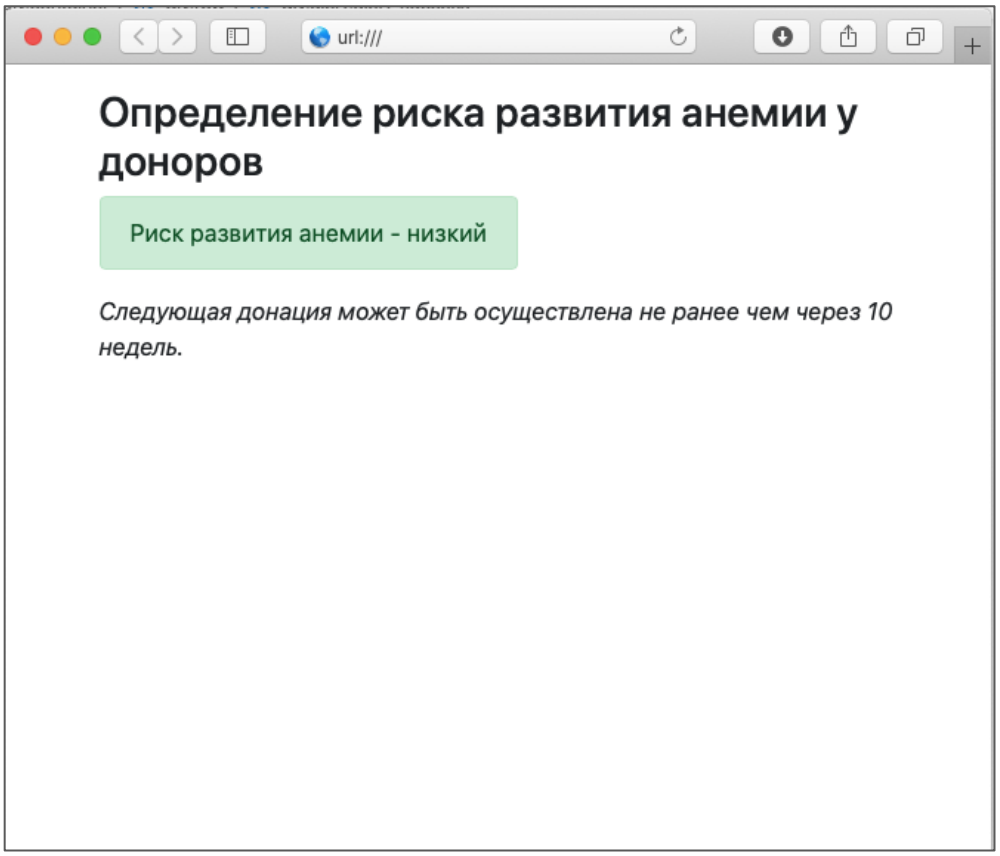

Рисунок 12. Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития анемии среди доноров – один из вариантов результата

Выявление групп риска по развитию анемии среди доноров позволит внедрить дифференцированный подход к осуществлению донаций. В дальнейшем это будет способствовать снижению распространённости ЖДА и соответственно, улучшению состояния сердечно-сосудистой системы доноров крови с сопутствующей АГ.

Особое внимание в работе мы уделили исследованию наследственного фактора – наличию антигенов системы HLA, поскольку сведения о них в литературе у данного контингента лиц крайне малочисленны. В то же время, согласно нашей гипотезе, данные немодифицируемые факторы риска могут оказывать влияние на формирование и течение терапевтических заболеваний.

В результате было обнаружено, что наличие антигенов системы HLA B7 является предиктором формирования анемии как у доноров плазмы, так и доноров цельной крови.

Таким образом, донорство крови действительно накладывает свой «отпечаток» на развитие и течение терапевтических патологий у доноров. Знание этих особенностей позволит индивидуализировать подход к организации донорской службы и, главное, снизить сердечно-сосудистый риск и сохранить здоровье доноров.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования проблемы мы видим в более подробном изучении влияния других факторов на формирование анемии и латентного дефицита железа у лиц, страдающих артериальной гипертензией, являющихся донорами крови. Исследования в этом направлении могут быть продолжены в виде длительного динамического наблюдения за данной категорией лиц для выявления влияния донорства на последующее течение артериальной гипертензии и медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии в последующем, после прекращения донорства.

ВЫВОДЫ

1. У доноров цельной крови с артериальной гипертензией частота развития латентного дефицита железа статистически значимо выше (в 3,5 раза) по сравнению с теми донорами, у которых нет артериальной гипертензии – 21,1% против 6,0% (χ^2=4,94, p=0,026). Частота развития анемии через год донаций цельной крови в двух группах статистически значимо не различалась. У доноров плазмы распространённость железодефицитных состояний в группах пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии статистически значимо не различалась.

2. У доноров крови с артериальной гипертензией в случае развития анемии через год после начала донаций крови выявлен рост среднесуточного САД на 4,3% (p=0,02) и среднедневного САД на 4,0% (p=0,01), увеличение среднесуточного ДАД на 6,9% (p=0,0001) и среднедневного ДАД на 3,9% (p=0,024), рост вариабельности САД в дневной период на 33% (p=0,001) и в ночной период на 40% (p=0,001), рост вариабельности ДАД в дневной период на 28,8% (p=0,005) и ночной период на 18,5% (p=0,001), увеличение скорости утреннего подъема ДАД на 8,7% (p=0,035). У доноров крови с артериальной гипертензией без развития анемии через год после начала донаций не выявлена негативная динамика показателей СМАД.

3. К факторам риска развития анемии через год после начала донаций крови относятся: более старший возраст, женский пол и более частые донации (F=4,51, p=0,034).

4. Антиген B7 HLA является предиктором формирования анемии у доноров крови. Наличие данного антигена повышает риск развития анемии более чем в 3 раза – отношение шансов составляет 3,379 (95%ДИ 1,143 – 9,99).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения риска развития анемии у доноров цельной крови и плазмы необходимо индивидуализировать подход к осуществлению донации с использованием специальной программы для ЭВМ по определению риска развития анемии. При низком риске развития анемии интервал между донациями необходимо сократить, при высоком – увеличить.
2. Контроль лабораторных показателей, отражающих обмен железа является необходимой составляющей обследования доноров с длительностью донаций год и более.
3. Контроль за уровнем АД у доноров цельной крови является важной составляющей обследования. Применение СМАД позволит выявить предикторы развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (суточный индекс, вариабельность АД, скорость утреннего подъема АД).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ИВ – индекс времени

ИП – индекс площади

ИМТ – индекс массы тела

ЛДЖ – латентный дефицит железа

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД– систолическое артериальное давление

СИ – суточный индекс

СМАД– суточное мониторирование артериального давления

СУП – скорость утреннего подъема

ОЖСС – общая железосвязывающая способность

ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы

ЧСС – частота сокращений сердца

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

HLA – антигены тканевой совместимости

MCV – средний объем эритроцитов

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

RDW – коэффициент вариации среднего объёма эритроцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемии / под. ред. О. А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. № 3. – С. 149-218. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Артериальная гипертония и сопутствующая патология / А. Р. Тяпаева, А. С. Чирин, Д. О. Лункевич [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2020. – № 6. – С. 902-912.
4. Базарный, В. В. Характеристика эритрона у доноров крови / В. В. Базарный, Н. В. Гаренских // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3. – С. 91-92.
5. Балабина, Н. М. Артериальная гипертензия у больных хронической железодефицитной анемией / Н. М. Балабина // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 16-18.
6. Винничук, Ю. Д. Диагностика нарушений обмена железа и эритроцитарных характеристик у спортсменок при физических нагрузках / Ю. Д. Винничук, Л. М. Гунина // Лабораторная диагностика. – 2016. – №4 (78). – С. 17-22.
7. Выдыборец, С. В. Коррекция дефицита железа. – современные аспекты / С. В. Выдыборец // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (1). – С. 117-122.
8. Выдыборец, С.В. Диагностическое значение определения ферритина у активных доноров крови / С. В. Выдыборец, Ю. Ю. Дерпак // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №4. – С. 82-85.
9. Выдыборец, С.В. Современная тактика диагностики и лечение железодефицитной анемии / С. В. Выдыборец, С. Н. Гайдукова //

Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – № 2(2). – С.105-121.

10. Герасимова, Н. Д. Зависимость некоторых гематологических показателей от групп крови у кадровых доноров / Н. Д. Герасимова// Вестник службы крови. – 2015. – №2. – С. 54-59.
11. Дерпак, Ю. Ю. Динамика показателей наличия 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах регулярных доноров крови при процессах латентного дефицита железа / Ю. Ю. Дерпак // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – №4 (2). – С. 189-193.
12. Дерпак, Ю. Ю. Изучение реологических свойств периферической венозной крови у доноров крови/ Ю. Ю. Дерпак // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – 2(3). – С. 361-367.
13. Дерпак, Ю. Ю. Клиническое значение и лабораторная диагностика изменений трансферрина у регулярных доноров крови / Ю. Ю. Дерпак // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – 4(2). – С. 189-193.
14. Дерпак, Ю. Ю. Коррекция выявленных нарушений обмена железа у регулярных доноров крови / Ю. Ю. Дерпак // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №1. – С. 34-37.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: клинические рекомендации / Под ред. И. Е. Чазовой, Е. В. Ощепковой, А. Н. Рогозовой [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. –№ 1. – С. 3-30.
16. Железодефицитная анемия у доноров крови / О. В. Рогачевский, Е. Б. Жибурт, И. Г. Чемоданов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – №27 (3). – С. 4-9.
17. Жибурт, Е. Б. Современные тенденции отбора доноров / Е. Б. Жибурт, В. А. Максимов, М. Н. Губанова // Вестник службы крови России. – 2007. – № 3. – С. 43-47.
18. Изучение структуры донорского контингента и мотивации к регулярному безвозмездному донорству у доноров новосибирского центра крови / Ю. В.

Моор, К. В. Хальзов, О. С. Иванчей [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – №32(2). – С. 81-84. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-2-81-84

19. Категории риска по развитию железодефицитной анемии у доноров крови и меры ее профилактики / В. Н. Волкова, С. Н. Кобельков, В. Д. Федотова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 4(2). – С. 142-145.
20. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, М.В. Архипов [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С. 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
21. Комплексная оценка состояния энергетического обмена и обмена железа у регулярных доноров крови/ С. В. Выдыборец, Ю. Ю. Дерпак, В. П. Зуевский [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – № 2. – С. 60-63.
22. Липницкий, Е. М. Изучение показателей макрогемодинамики и микроциркуляции у доноров во время сдачи крови/ Е. М. Липницкий, М. Р. Гасанов // Сеченовский вестник. – 2017. – № 1(27). – С. 26-31.
23. Майорова, О. А. Активизация мероприятий, направленных на развитие донорства крови и ее компонентов, как важного социального фактора в амбулаторно-поликлиническом звене учреждений здравоохранения города Москвы / О. А. Майорова, В. М. Потапский, Е. И. Неминущая // Вестник службы крови России. – 2014. – № 1. – С. 4-9.
24. Новые стратегии комбинированной терапии артериальной гипертонии. / Е. Ю. Губарева, И. В. Губарева, Л. Г. Ратова [и др.] // Кардиология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 40-46.
25. Обмен железа у лиц, награжденных знаком «Почетный донор России» / О. И. Матрохина, Г. А. Зайцева, Г. К. Платонова [и др.] // Вестник Службы крови России. – 2013. – № 3. – С. 27-30.
26. Оценка риска возникновения анемии у доноров в зависимости от наследственной предрасположенности и регулярности донации / И. М.

Воротников, В. А. Разин, И. М. Ламзин [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 72-84.

27. Оценка эффективности системы медицинского осмотра доноров цельной крови в стационарных и выездных условиях в республике Беларусь / Ф. Н. Карпенко, М. П. Потапнев, Т. А. Никанчик [и др.] // Вестник службы крови России. – 2014. – № 3. – С. 3-8.
28. Песоцкая, Л. А. Характеристика некоторых показателей эритроцитарного метаболизма при регулярном донорстве крови / Л. А. Песоцкая // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – № 3(2). – С. 202-206.
29. Показатели клинического анализа крови у больных с эссенциальной и ренопаренхиматозной артериальной гипертензией / О. Б. Поселюгина, Л. Н. Коричкина, Н. И. Стеблецова, В. Н. Бородина [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, №.2. – С. 14-17.
30. Показатели метаболизма железа у доноров крови и ее компонентов в зависимости от количества и вида донаций / М. Г. Крюкова, Э. Е. Сухорукова, И. Н. Данилова [и др.] // Вестник службы крови России. – 2016. – № 1. – С. 24-27.
31. Показатели развития службы крови Республики Беларусь / Ф. Н. Карпенко, Д. Л. Пиневич, В. А.Барц [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – № 3(4). – С. 612-620.
32. Приказ от 14 сентября 2001 года № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов».
33. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(6). – С. 4-11.
34. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / Е. А. Баженова, О. Д. Беляева, А. В. Березина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 19(5). – С. 389-

396.

35. Сидорук, С. П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. П. Сидорук, Е. Б. Петрова, Н. П. Митьковская // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2017. – Т. 1, №1. – С. 38-45.
36. Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
37. Структура отводов доноров от донации в учреждениях службы крови Калининградской области / Е. М. Иванова, Н. А. Кабанчук, О. Н. Костикова [и др.] // Трансфузиология. – 2016. – 4(17). – С. 88-92.
38. Эритроциты как регуляторы сосудистого тонуса / О. Г. Лунева, С. В. Сидоренко, Г. В. Максимов [и др.] // Биологические мембраны. – 2015. – № 4. – С. 223-234.
39. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36(10). – P. 1953-2041.
40. A genetic risk factor for low serum ferritin levels in Danish blood donors / E. Sorensen, K. Grau, T.Berg [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 2585-2589.
41. A study of the iron and HFE status of blood donors, including a group who failed the initial screen for anaemia / C. Boulton, D. Collis, H. Inskip [et al.] // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 108. – P. 434-439.
42. A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003 / H. Javadzadeh Shahshahani, M.Attar, M. Taher Yavari [et al.] // Transfus. Med. – 2005. – Vol. 15(4). – P. 287-293.
43. A systematic review of factors associated with the deferral of donors failing to meet low haemoglobin thresholds / G. A. Smith, S.A. Fisher, C. Dorée [et al.] // Transfus. Med. – 2013. – Vol. 23. – P. 309-320.

44. Abbaspour, N. Review on iron and its importance for human health / N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi // J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 19 (2). – P. 164-174.
45. Abdelaal, M. Analysis of blood donor deferral in Jeddah, Saudi Arabia. – Characteristics and causes / M Abdelaal, F. Anwar //J. Pak. Med. Assoc. – 2016. – Vol. 66. – 1392-1395.
46. Abdullah, S. M. The effect of repeated blood donations on the iron status of male Saudi blood donors / S.M. Abdelaal // Blood Transfus. – 2011. – Vol. 9 (2). – P. 167-171.
47. Armstrong, K. L. Blood donation and anemia / K. L. Armstrong // Can. Fam. Physician. – 2016. – Vol. 62 (9). – P. 730-731.
48. Arslan, O. Whole blood donor deferral rate and characteristics of the Turkish population / O. Arslan // Transfus. Med. – 2007. – Vol. 17. – P. 379-383.
49. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome / B. J. Bryant, Y. Y. Yau, S. M. Arceo [et al.] // Transfusion. – 2013. – Vol. 53 (8). – P. 1637-1644.
50. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men / T. P. Tuomainen, K. Punnonen, K. Nyyssönen [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97 (15). – P. 1461-1466.
51. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques / D. Lapenna, S. D. Pierdomenico, G. Ciofani [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42 (4). – P. 492-498.
52. Bast, G. Latent disorders caused by iron deficiency in frequent blood donors / G. Bast, H. Peisker, HD. Schumann // Langenbecks Arch. Klein. Chir. Ver. Dtsch. Z. Chir. – 1956. – Vol. 283(3). – P. 280-290.
53. Behavioral, biochemical, and genetic analysis of iron metabolism in high-intensity blood donors / A.E. Mast, T.M. Foster, H.L. Pinder [et al.] // Transfusion. – 2008. – Vol. 48. – P. 2197-2204
54. Beutler, E. The definition of anemia. – what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? / E. Beutler, J. Waalen // Blood. – 2006. – Vol.

107. – P. 1747-1750.

55. Biomarkers of hypochromia: the contemporary assessment of iron status and erythropoiesis / E. Urrechaga, L. Borque, J.F. Escanero [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 2. – P. 603-786.
56. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative (BEST) Investigators. Safety of blood donation by individuals over age 70 and their contribution to the blood supply in five developed countries: a BEST Collaborative group study / M. Goldman, M. Germain, Y. Gregoire [et al.] // Transfusion. – 2019. – Vol. 59 (4). – P. 1267-1272.
57. Blood donation and blood donor mortality after adjustment for a healthy donor effect / H. Ullum, K. Rostgaard, M. Kamper-Jørgensen [et al.] // Transfusion. – 2015. – Vol. 55 (10). – P. 2479-2485.
58. Blood Donor Deferral among Students in Northern Japan: Challenges Ahead / AM. Ngoma, A. Goto, K.E. Nollet [et al.] //Transfus. Med. Hemotherapy. – 2014. – Vol. 41. – P. 251-256.
59. Blood donor deferral pattern in Iran / F. Birjandi, A. Gharehbaghian, A. Delavari [et al.] // Arch. Iran Medicime. – 2013. – Vol. 16. – P. 657-660.
60. Blood Donors Deferral – Causes / S. Tufail, F. Babar, N. Ikram [et al.] // J. Rawalpindi Med. Coll. – 2013. – Vol. 17. – P. 119-121.
61. Bovlus, C. L. The role of iron in T cell development and autoimmunity / C.L. Bovlus // Autoimmun Rev. – 2003. – Vol. 2 (2). – P. 73-78.
62. Brittenham, G. M. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload / G. M. Brittenham // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 20. – 364 (2). – P. 146-156.
63. Cancer incidence and mortality in a cohort of US blood donors. – A 20-year study / F. Vahidnia, N.E. Hirschler, M. Agapova [et al.] // Journal of Cancer Epidemiology. – 2013. – Vol. 4. – P. 814-842.
64. Candidate gene sequencing of SLC11A2 and TMPRSS6 in a family with severe anaemia: common SNPs, rare haplotypes, no causative mutation / A. Kloss-Brandstatter, G. Erhart, G. Lamina [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P.

35015.

65. Cardiovascular benefits of phlebotomy. – relationship to changes in hemorheological variables / R.E. Holsworth, Y.I. Cho, J.J. Weidman [et al.] // Perfusion. – 2014. – Vol. 29. – P. 102-116.
66. Chaudhary, R. Techniques used for the screening of hemoglobin levels in blood donors: current insights and future directions /R. Chaudhary, A. Dubey, A. Sonker // J. Blood Med. – 2017. – Vol. 8. – P. 75-88.
67. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland / T.P. Tuomainen, R. Salonen, K. Nyyssonen [et al.] // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 793-794.
68. Cook, J. D. The quantitative assessment of body iron / J. D. Cook, C. H. Flowers, B.S/ Skikne // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 3359-3364.
69. Demographic correlates of low hemoglobin deferral among prospective whole blood donors / A. E. Mast, K.S. Schlumpf, D.J. Wright [et al.] // Transfusion. – 2010. – Vol. 50. – P. 1794-1802.
70. Development and validation of a prediction model for low hemoglobin deferral in a large cohort of whole blood donors / A. M. Baart, W.L. de Kort, F Atsma [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 2559-2569.
71. Donating Blood on a Regular Basis Appears to Reduce Blood Pressure, but Appearances Can Be Deceiving / C. R. France, J. L. France, L.K. Himawan [et al.] // Transfusion. – 2017. – Vol. 57 (4). – P. 933-937.
72. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study/ J. Salonen, T.P. Tuomainen, R. Salonen [et al.] //American Journal of Epidemiology. – 1998. – Vol. 148 (5). – P .445-451.
73. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin / C. A. Finch, J.D. Cook, R.F. Labbe [et al.] // Blood. – 1977. – Vol. 50 (3). – P. 441-447.
74. Effect of Hemoglobin Levels on Cardiovascular Outcomes in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy (from the LIFE Study) / L. Marianne, K. Smebye Emil, A. H. Iversen [et al.] // Am. J. Cardiol. –

2007. – Vol. 100 (5). – P. 747-912.

75. Effect of iron deficiency on succinate- and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria / B. A. Ackrell, J. J. Maguire, P. R. Dallman [et al.] // J. Biol. Chem. – 1984. –Vol. 259 (16). – P. 10053-10059.
76. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (9). – 1731-1768.
77. Evaluation of blood donor deferral causes. – a tertiary-care center-based study / D. Chauhan, P. Joshi, A. Kamaliya [et al.] // Int. J. Med. Sci. Public Heal. – 2015. – Vol. 4. – P. 1.
78. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency/ H. Li, F. Condon, D. Kessler [et al.] // J. Clin. Apher. – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 551-558.
79. External validation and updating of a Dutch prediction model for low hemoglobin deferral in Irish whole blood donors/ A. M. Baart, F Atsma, E.N. McSweeney [et al.] // Transfusion. – 2013. – Vol. 54. – P. 762-769.
80. Fin Donor 10 000 study: A cohort to identify iron depletion and factors affecting it in Finnish blood donors / J. Partanen, P. Niittymäki, N. Nikiforow [et al.] // Bio RXIV Cold Spring Harbor Laboratory. – 2018. – 507665. URL. – https. – //onlinelibrary. wiley. com/ doi/ epdf/10.1111 /vox.12856 (Дата обращения. – 10.12.2019).
81. FinDonor 10 000 study: a cohort to identify iron depletion and factors affecting it in Finnish blood donors / M. Lobier, P. Niittymäki, N. Nikiforow [et al.] // Vox Sang. – 2020. – Vol. 115(1). – P. 36-46.
82. Fossum, E. Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors/ E. Fossum, A. Hoieggen, A. Moan // Blood Press. – 1997. – Vol. 6. – P. 161-165.
83. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study / G. B. Schreiber, R. Brinser, M. Rosa-Bray [et al.] // Transfusion. – 2018. – Vol. 58 (4). – P. 951-959.

84. Gandhi, M.J. Effect of increasing hemoglobin cutoff in male donors and increasing interdonation interval in whole blood donors at a hospital-based blood donor center / M.J. Gandhi, K. Duffy, M. Benike // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 1880-1888.
85. Garry, P. J. Iron stores and iron absorption: effects of repeated blood donations/ P. J. Garry, K. M. Koehler, T. L. Simon // Am. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 62. – P. 611-620.
86. Genetic factors associated with iron storage in Australian blood donors / Y. Ji, R. Flower, C. Hyland [et al.] // Blood Transfus. – 2018. – Vol. 16 (2). – P. 123-129.
87. Goldman, M. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron / M. Goldman, K. Magnussen, J. Gorlin // Vox Sang. – 2016. – Vol. 111. – P. 449-455.
88. Hematologic disorders during essential hypertension / H. N. Merad-Boudia, M. Dali-Sahi, Y. Kachekouche [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 1575-1579.
89. Hemoglobin and iron indices in nonanemic premenopausal blood donors predict future deferral from whole blood donation / S.R. Pasricha, Z.K. McQuilten, A.J. Keller [et al.] // Transfusion. – 2011. – Vol. 51. – P. 2709-2713.
90. High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomised, controlled trial / S. Macher, C. Drexler, I. Lindenau [et al.] // Trials. – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 527.
91. HLA haplotype A*03-B*07 in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload / J. C. Barton, H.W. Wiener, R.T. Acton [et al.] // Blood Cells Mol Dis. – 2005. – Vol. 34(1). – P. 38-47.
92. How much blood is needed? / E. Seifried, H. Klueter, C. Weidmann [et al.] // Vox Sang. – 2011. – Vol. 100. – P. 10-21.
93. Impact of genetic variation in the SMIM1 gene on Vel expression levels/ L. Haer-Wigman, T.C. Stegmann, S.Solati [et al.] // Transfusion. – 2015. – Vol. 55. – P.1457-1466.

94. Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores / V. Reddy, S.Shastry, M.Raturi [et al.] //Transfus. Med. Hemother. – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 75-79.
95. Implications of demographics on future blood supply. – a population-based cross-sectional study / A. Greinacher, K. Fendrich, R. Brzenska [et al.] // Transfusion. – 2011. – Vol. 51. – P. 702-709.
96. International forum: An investigation of iron status in blood donors / T. Vuk, K. Magnussen, W. De Kort [et al.] // Blood Transfus. – 2017. – Vol. 15. – P. 20-41.
97. Interval Trial Group. Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL). A randomised trial of 45,000 donors/ E. Di Angelantonio, S.G. Thompson, S. Kaptoge [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 390(10110). – P. 2360-2371.
98. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration / P.A. Krayenbuehl, E. Battegay, C. Breymann [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118. – P. 3222-3227.
99. Iron and the immune system / R.J. Ward, R.R. Crichton, D.L. Taylor [et al.] // J. Neural. Transm. (Vienna). – 2011. – Vol. 118 (3). – P. 315-328.
100. Iron deficiency among blood donors: Experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme / A.S. Rigas, O. B. Pedersen, K. Magnussen [et al.] // Transfusion Medicine. – 2019. – Vol. 29. – P. 23-27.
101. Iron Deficiency Anemia-Bridging the Knowledge and Practice Gap / A. Shander, L.T. Goodnough, M. Javidroozi [et al.] // Transfus. Med. Rev. – 2014. – Vol. 28(3). – P. 156-166.
102. Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study / R.G. Cable, S. Glynn, J. Kiss [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52 (4). – P. 702-711.
103. Iron deprivation decreases ribonucleotide reductase activity and DNA synthesis / T. Furukawa, Y. Naitoh, H. Kohno, [et al.] // Life Sci. – 1992. – Vol. 50 (26). – P. 2059-2065.

104. Iron loading increases cholesterol accumulation and macrophage scavenger receptor I expression in THP-1 mononuclear phagocytes / P.J. Kraml, R. L. Klein, Y. Huang [et al.] // Metabolism. – 2005. – Vol. 54 (4). – P.453-459.
105. Iron stores and vascular function in voluntary blood donors / H. Zheng, R. Cable, B.Spenser [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25 (8). – P. 1577-1583.
106. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women. – double blind randomised placebo controlled trial / F. Verdon, B. Burnand, C.L. Fallab Stubi [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 326 (7399). – P. 1124.
107. Iron together with lipid downregulates protein levels of ceruloplasmin in macrophages associated with rapid foam cell formation / Q. Wang, J. Ji, S. Hao [et al.] //J. Atheroscler. Thromb. – 2016. – Vol. 23 (10). – P. 1201-1211.
108. Is Blood Donation an Opportunity for Hypertension Awareness? / J. Hao, J. McAvoy, L. Wickberg [et al.] // Transfus. Med. – 2016 Apr. – Vol. 26 (2). – P. 89-98.
109. Its magnitude in health research among blood donors / F. Atsma, I. Veldhuizen, A. Verbeek [et al.] // Transfusion. – 2011. – Vol. 511 (8). – P. 1820-1828.
110. Jacobs, A. An intracellular transit iron pool / A. Jacobs// Ciba Found Symp.- 1976.– Vol. 51. – P. 91-106.
111. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK. http. – //www.transfusionguidelines.org/dsg (accessed June 28, 2017).
112. Karp, J. K. International variation in volunteer whole blood donor eligibility criteria / J. K. Karp, K. E. King // Transfusion. – 2010. – Vol. 50. – P. 507-513.
113. Kasraian, L. Rates and reasons for blood donor deferral, Shiraz, Iran. A retrospective study / L. Kasraian, N. Negarestani // Sao Paulo Med. J. – 2015. – Vol. 133. – P. 36-42.
114. Kemp, J. D. The role of iron and iron binding proteins in lymphocyte physiology and pathology /J. D. Kemp // J. Clin. Immunol. – 1993. – Vol. 13 (2). – P. 81-92.

115. Kheiri, S. An Analysis of Blood Donor Deferrals Among Repeat Donors / S. Kheiri, Z. Alibeigi // Transfus. Med. – 2017. – Vol. 27 (6). – P. 453-456.
116. Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors/ J.E. Kiss, W. R. Steele, D. J. Wright [et al.] // Transfusion. – 2013. – Vol. 53 (10). – P. 2766-2775. doi:10.1111/trf.12209
117. Longer-term efficiency and safety of increasing the frequency of whole blood donation (INTERVAL): extension study of a randomised trial of 20 757 blood donors/ S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, C. Moore [et al.] // Lancet Haematol. – 2019. – Vol. 6 (10). – P. 510-520.
118. Long-term donors versus non-donor men: Iron metabolism and the atherosclerotic process/ P. Riško, J. Pláteník, R. Buchal [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 272. – P. 14-20.
119. Love, R. ARCBS internal donation and deferral report. – 2007. https://studylib.net/doc/25242888/arcbs-chapter-7 (accessed June 18, 2019).
120. Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors / L. Alvarez-Ossorio, H. Kirchner, H. Klüter [et al.] // Transfus Med. – 2000. – Vol. 10 (2). – P. 107-112.
121. Low hemoglobin deferral in blood donors / A.E. Mast, R. Buchal, C. Moore [et al.] // Transfus. Med. Rev. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 18-22.
122. Lynch, R. Donor understandings of blood and the body in relation to more frequent donation / R. Lynch, S. Cohn // Vox Sang. – 2018. – Vol. 113 (4). – P. 350-356.
123. Marketou, M. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. / M. Marketou, A. Patrianakos, F. Parthenakis // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 142 (1). – P. 95-96.
124. Meinia, S. K. Analysis of donor deferral rate and its various causes in voluntary and replacement blood donors in Jammu / S. K. Meinia, V. Sawhney // India. Int. J. Heal. Sci Res. – 2016. – Vol. 6. – P. 49-56.
125. Metivier, F. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels/ F. Metivier, S. J. Marchais, A.P. Guerin // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15 (3). – P. 14-18.

126. Mian, M. O. Innate immunity in hypertension / M. O. Mian, P. Paradis, E. L. Schiffrin // Curr. Hypertens. Rep. – 2014. – Vol. 16. – P. 413.
127. Moore, C. The INTERVAL trial to determine whether intervals between blood donations can be safely and acceptably decreased to optimise blood supply: study protocol for a randomised controlled trial / C. Moore, J. Sambrook, M. Walker// Trials. – 2014. – Vol. 15. – P. 363.
128. Multiple loci influence erythrocyte phenotypes in the CHARGE Consortium / S.K. Ganesh, N.A. Zakai, F.J van Rooij [et al.]// Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1191-1198.
129. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors / G.A. Smith, S.A. Fisher, C. Doree [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 3. – (7). – P. 90.
130. Page, E. A. Study of iron stores in regular plateletapheresis donors/ E. A. Page, J. E. Coppock, J. F. Harrison // Transfusion Med. – 2010. – Vol.20. – P. 22-29.
131. Patient blood management – a new paradigm for transfusion medicine? / A. Thompson, S. Farmer, A. Hofmann [et al.] // ISBT Sci Ser. – 2009. – Vol. 4. – P. 423-435.
132. Paul B. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension/ B. Paul, N.C. Wilfred, R. Woodman// Clin. Exp. Pharmacol. Physio. – 2008. – Vol. 35 (12). – P. 1461-1464.
133. Petrie, J. R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms /J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // Can. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 575-584.
134. Platelet count in adults with iron deficiency anemia / I. Kuku, E. Kaya, S. Yologlu, [et al.] //Platelets. – 2009. – Vol. 20. – P. 401-405.
135. Population-based screening for anemia using first-time blood donors/ A. E. Mast, W. Steele, B. Johnson [et al.] // Am. J. Hematol. – 2012. – Vol. 87. – P. 496-502.
136. Predicting hemoglobin levels in whole blood donors using transition models and mixed effects models / K. Nasserinejad, W.de Kort, M. Baart [et al.] // BMC Med Res Methodol. – 2013. – Vol. 13. – P. 62.

137. Prediction of low haemoglobin levels in whole blood donors/ A. M. Baart, W.de Kort, K. Moons [et al.] // Vox Sang. – 2011. – Vol. 100. – P. 204-211.
138. Predictors of iron levels in 14,737 Danish blood donors. – results from the Danish Blood Donor Study / A.S. Rigas, C.J. Sorensen, O.B. Pedersen [et al.] // Transfusion. – 2014. – Vol. 54. – P. 789-796.
139. Prevalence and causes of blood donor deferrals among clients presenting for blood donation in northern Tanzania/ D.M. Valerian, W.I. Mauka, D.C. Kajeguka [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(10). – P. 10-15.
140. Prevalence and pattern of anemia among persons reported for blood donation at a tertiary care center in western part of Rajasthan / S. Kumari, D. Arya, N.L. Mahawar [et al.] // Int. J. Med. Sci. Public Heal. – 2016. – Vol. 5. – P. 1256-1259.
141. Prevalence of blood donor iron deficiency and feasibility ferritin-based iron replacement: a blood collection agency-based study / J. Gorlin, L Katz, D/ Elsmore [et al.] // Vox Sang. – 2016. – Vol. 49. – P. 206-208.
142. Prognostic value of red blood cell parameters and ferritin in predicting deferral due to low hemoglobin in whole blood donors / M. Stern, A. O'Meara, L. Infanti [et al.] // Ann Hematol. – 2012. – Vol. 91. – P. 775-780.
143. Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120 / H. Radtke, T. Meyer, U. Kalus [et al.] // Transfusion. – 2005. – Vol. 45. – P. 5-10.
144. Reasons for blood donation deferral in sub-Saharan Africa. – experience in Ivory Coast / J. E. Kouao, B.Dembelé, L. N'Goran [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 1602-1606.
145. Regular blood donation may help in the management of hypertension: an observational study on 292 blood donors / J. Kamhieh-Milz, J. Kamhieh-Milz, Y. Tauchmann [et al.] // Transfusion. – 2016. – Vol. 56. – P. 637-644.
146. Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors / M. J. Semmelrock, R.B. Raggam, K. Amrein [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413. – P. 678-682.
147. Risk factors for deferral due to low hematocrit and iron depletion among

prospective blood donors in a Brazilian center / E. Tedeschi, G.Potavino, A. Mendrone [et al.] // Rev. Bras. Hematol. – 2015. – Vol. 37. – P. 306-315.

148. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension / Q.N. Dinh, G.R. Drummond, C.G. Sobey [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 40. – P. 6960.
149. Signaling role of intracellular iron in NF-kappaB activation / S. Xiong, H. She, H. Takeuchi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278 (20). – P. 17646-17654.
150. SMIM1 underlies the Vel blood group and influences red blood cell traits / A. Cvejic, L. Haer-Wigman, J.C. Stephens [et al.] // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 542-545.
151. Spencer, B.R. Potential impact on blood availability and donor iron status of changes to donor hemoglobin cutoff and interdonation intervals / B. R. Spencer, B. Johnson, D. J. Wright // Transfusion. – 2016. – Vol. 56. – P. 1994-2004.
152. Stevens, S. L. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. / S. L.Stevens, S. Wood, C. Koshiaris // BMJ. 2016. – Vol. 354. – P. 4098.
153. Study of Serum Ferritin Levels Among Male Blood Donors in Hospital Universiti Sains Malaysia. Southeast Asian / J. Norashikin, T.M. Roshan, H. Rosline [et al.]// J. Trop. Med. Public. Health. – 2006. – Vol. 37 (2). – P. 370-373.
154. Sufficient blood, safe blood. Can we have both? / H. Bonig, M. Schmidt, K. Hourfar [et al.] // BMC Med 2012. – Vol. 10. – P. 29.
155. Sullivan, J. L. Iron and the sex difference in heart disease risk / J. L. Sullivan // Lancet. – 1981. – Vol. 1(8233). – P. 1293-1294.
156. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity / M. Pak. M. Lopez, V. Gabayan [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 3730-3735.
157. Switching iron-deficient whole blood donors to plateletpheresis / A. O'Meara, L. Infanti, J. Sigle [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 2183-2188.
158. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults / A. Menke, J. M. Fernández-Real, P. Muntner [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 34.

159. The evaluation of blood donor deferral causes in Zimbabwe / N. Mafirakureva, S. Khoza, M. Hulst [et al.] // Vox Sang. – 2013. – Vol. 105. – P. 97.
160. The impact of HFE mutations on haemoglobin and iron status in individuals experiencing repeated iron loss through blood donation / A. E. Mast, T. Lee, K. Schlumpf [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – Vol. 156. – P. 388-401.
161. The impact of temporary deferral due to low hemoglobin: future return, time to return, and frequency of subsequent donation / T. Hillgrove, V. Moore, K. Doherty [et al.] // Transfusion. – 2011. – Vol. 51. – P. 539-547.
162. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices / J. C. Oliver, R.L. Griffin, T.Hannon [et al.] // Transfusion. – 2014. – Vol. 54. – P. 2617-2624.
163. TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia/ P. An, Q. Wu, H. Wang [et al.] // Hum Mol Genet. – 2012. – Vol. 21. – P. 2124-2131.
164. Variants in TF and HFE explain approximately 40% of genetic variation in serum-transferrin levels / B. Benyamin, A. F. McRae, G. Zhu [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 84. – P. 60-65.
165. Vassallo, R. R. Ferritin testing to characterize and address iron deficiency in young donors/ R. R. Vassallo, M. D. Bravo, H. Kamel // Transfusion. – 2018. – Vol. 58(12). – P. 2861-2867.
166. World Health Organization. Blood donor counseling. Implementation Guidelines. Geneva. – 2014.
167. World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. World Health Organization. Geneva. – 2012.
168. World Health Organization. Global status report on blood safety and availability 2016. Geneva. – 2016.
169. Yoshihisa, A. Impact of Anemia on Left Ventricular Reverse Remodeling in Response to Carvedilol // Circ J. - 2018. – Vol. 82(3). – P. 646-647.