

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ульяновск – 2022

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научный руководитель: **Разин Владимир Александрович,**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Губарева Ирина Валерьевна,**
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

Поселюгина Ольга Борисовна,
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «22» апреля 2022 года в 11.00 на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 106, корп. 1, ауд. 703.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 432970, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, Отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 операций, операций по трансплантации, тяжелые травмы и некоторые онкологические заболевания (WHO, 2016).

Соответственно, миссия любой национальной службы крови состоит в 100%-м самообеспечении страны качественными и безопасными компонентами крови и лекарственными препаратами из плазмы крови, сохранение, преумножение и рациональное использование донорского потенциала (Карпенко Ф.Н. и соавт., 2017). 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) (Di Angelantonio E. et al. 2017; Выдыборец С.В. и соавт., 2013; Дерпак Ю.Ю., 2018). Каждое донорство цельной крови или десять донаций плазмы вызывают потерю 200-250 мг железа (Marcher S. et al., 2016). В свою очередь дефицит железа в организме приводит к нарушениям во внутренней среде организма, которые могут сопутствовать развитию соматической патологии, в частности, артериальной гипертензии (Балабина Н.М., 2007).

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%), являясь основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире (Муромцева Г.А. и соавт., 2014; Williams B. et al. 2018; Чазова И.Е. и соавт. 2019).

Артериальная гипертензия нередко сочетается с другими заболеваниями, что может способствовать изменению ее течения. В частности, имеются данные о наличии взаимосвязи между артериальной гипертензией и анемией. Анемия снижает качество жизни лиц с гипертонией, а также является одним из факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности, усугубляя выраженность симптомов, увеличивая частоту госпитализаций и повышая риск смерти в несколько раз (Тяпаева А.Р. и др., 2020). 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 (Mast A.E. et al., 2010; Cable R.G. et al. 2012; Рогачевский О.В. и соавт., 2018). Кроме того, очевиден явный недостаток сведений о развитии анемии у доноров плазмы – как в англо-, так и в русскоязычной литературе такие публикации немногочисленны (Крюкова М.Г. и соав., 2016; O’Meara A. et al., 2012; Li H. et al., 2016), 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 (S. Kamhieh-Milz et al., 2016; C.R. France et al., 2017).

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 касается изучения однонуклеотидных полиморфизмов (Sorensen E. et al., 2012; Haer-Wigman L. et al., 2015; Ji Y. et. al., 2018). 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 (Sorensen E. et al., 2012; Haer-Wigman L. et al., 2015; Ji Y. et. al., 2018). 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 гипертензией, 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

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

Проведено изучение влияния донаций цельной крови на формирование дефицита железа и параметры артериального давления.

Проведено изучение генетической предрасположенности доноров с артериальной гипертензией к развитию анемии по данным HLA типирования.

Впервые на основании полученных в результате исследования данных разработана программа, позволяющая осуществлять дифференцированный подход к донациям цельной крови и плазмы, в том числе у лиц с артериальной гипертензией.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании комплексного наблюдения за донорами крови с АГ в течение одного года выявлены основные факторы, способствующие развитию анемии. На основании полученных данных уточнено влияние дефицита железа на показатели артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) в зависимости от донаций крови.

Выявление факторов, влияющих на формирование дефицита железа у доноров крови позволили дифференцировать подход к донациям у здоровых лиц и лиц, страдающих 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 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.

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 артериального давления (САД) (сутки, день), среднего значения диастолического артериального давления (ДАД) (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 на уровень гемоглобина таких факторов, как пол, возраст, тип донаций (донации цельной крови) и большей частоты донации.
4. Генотип В7 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 были представлены в виде постерных и устных докладов на всероссийских и международных научных мероприятиях: XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 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».

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.

Публикации

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.

Объем и структура диссертации

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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.

На первом этапе исследования проведена оценка распространенности 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 копипары 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.

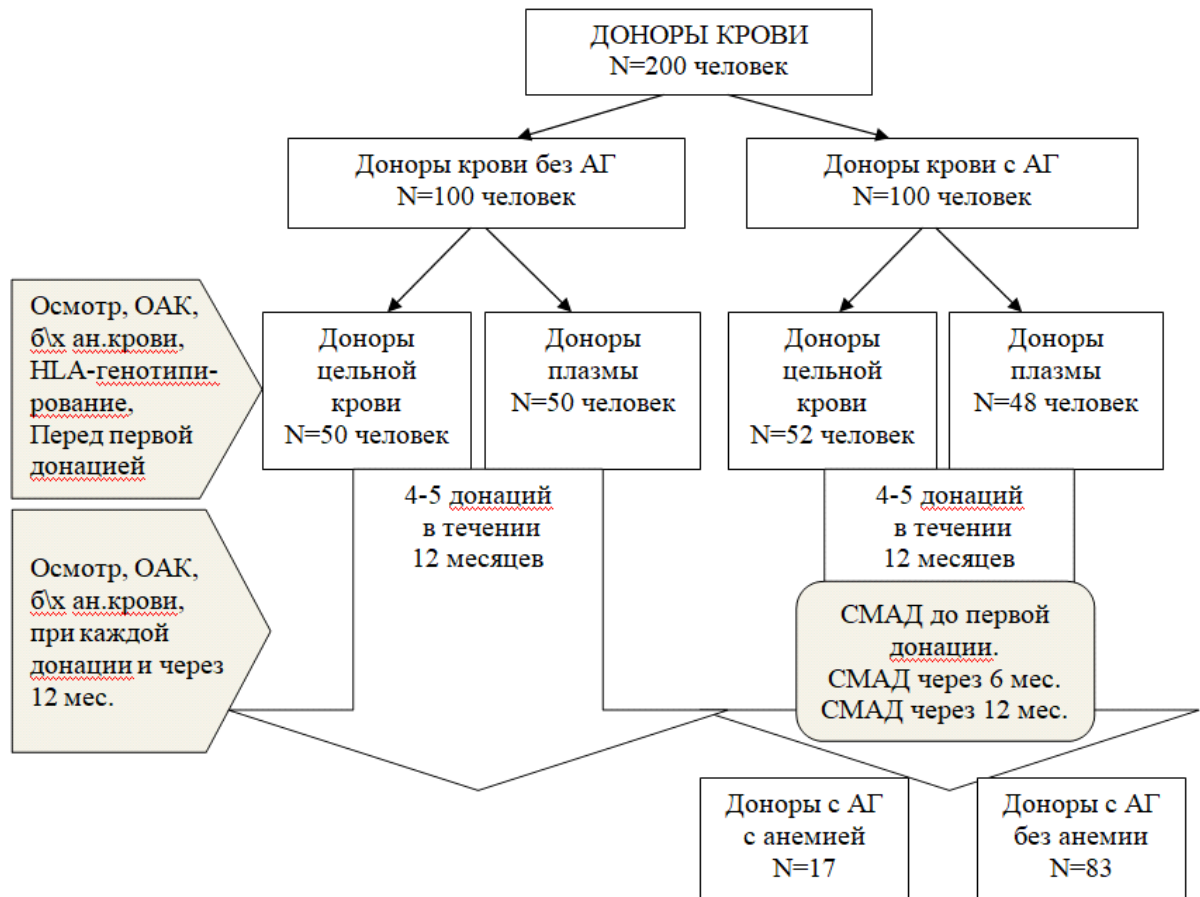


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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).

Все доноры проходили лабораторное обследование, включавшее в себя сдачу общего анализа крови. Изучены исходные показатели, перед каждой донацией и через год от момента донации. Определялись также следующие показатели: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина, концентрация ферритина. Донорам с АГ проводили СМАД по стандартной методике в соответствии с международными рекомендациями.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Анализ категориальных данных проводился с использованием критерия хи-квадрата и точного критерия Фишера (при малой выборке). Проводился корреляционный анализ (Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения признаков). Для прогнозирования вероятности развития события – логистический регрессионный анализ. Для определения многомерных зависимостей между признаками применялся многофакторный регрессионный анализ с использованием множественной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

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

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 1).

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 2,75 раза чаще – 21,1% (11 чел.) против 8% (4 чел.) в группе доноров без АГ, однако выявленные различия не являлись статистически значимыми ($\chi^2=3,52$, $p=0,062$). Отношение шансов по развитию анемии у доноров с АГ – OR= 2,738, 95% ДИ 0,798- 9,393.

Таблица 1 - 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

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 ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$).

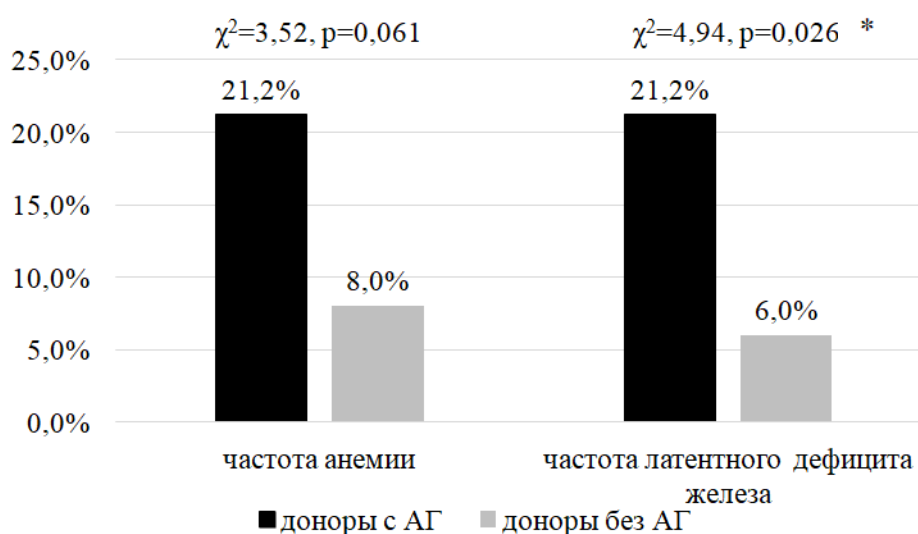


Рисунок 2. Встречаемость латентного дефицита железа и анемии у доноров крови в конце исследования.

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

Распространённость латентного дефицита железа и анемии среди доноров плазмы с АГ и без АГ в конечной точке исследования представлена на рисунке 3.

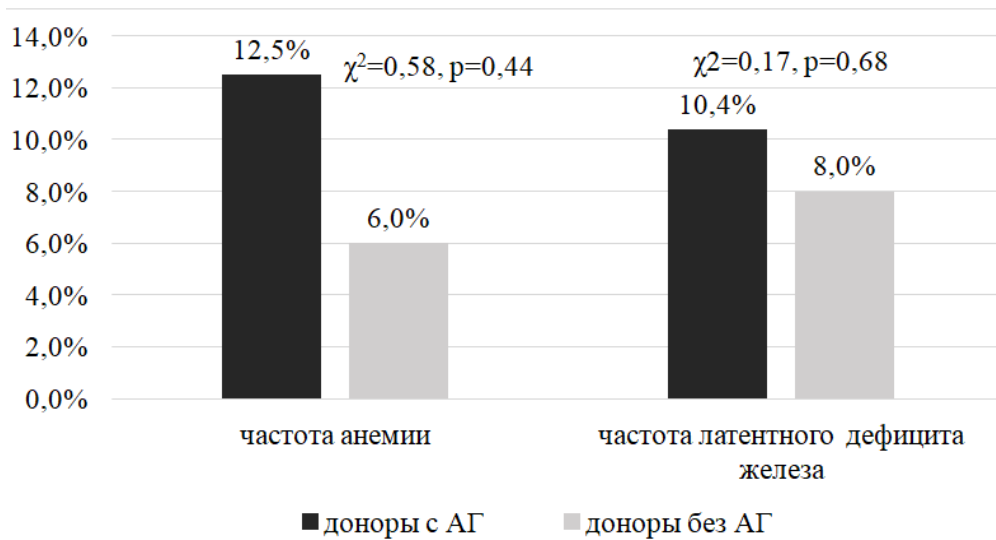


Рисунок 3. Встречаемость анемии и латентного дефицита железа у доноров плазмы в конце исследования.

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.).

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.

По прошествии 6 месяцев ни в одной из групп не отмечалось ярко выраженных изменений и статистически значимых различий по показателям СМАД. Однако отмечается некоторая тенденция к повышению показателей АД в группе доноров, у которых в дальнейшем наблюдалось развитие анемии.

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 2).

Таблица 2 - 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*
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 значимыми 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 4).

В то время как при более детальном изучении частоты встречаемости различных профилей АД отмечено появление статистически значимых различий (Таблица 3). 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.

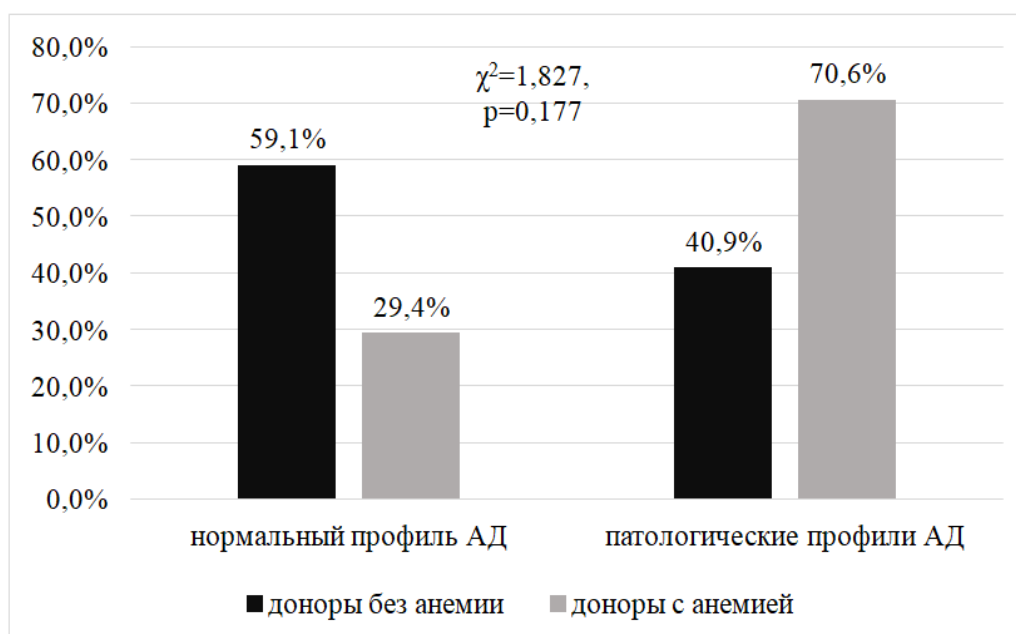


Рисунок 4. Встречаемость нормального профиля АД у доноров с АГ в зависимости от развития анемии через год от начала донаций.

Таблица 3 - Профили 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 5 представлена динамика нормального суточного ритма АД (диппер) и патологических ритмов (нон-диппер, найт-пиккер, овер-диппер) через год после начала 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.

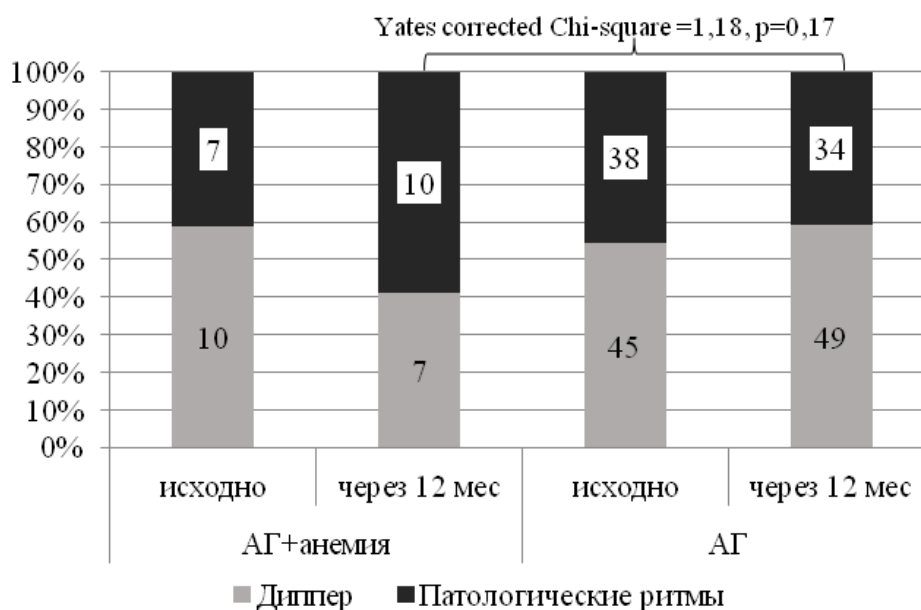


Рисунок 5. Изменение суточных ритмов АД у доноров крови с АГ за 12 месяцев в зависимости от развития анемии через 1 год донаций.

Таблица 4 - 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
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
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 ДАД (сутки), %	32,6±7,2	36,4±5,2	0,087
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*

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

Как видно из представленных в таблице 4 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% ($p=0,035$).

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.

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 мы учитывали 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, полом, возрастом и анамнестических данных представлена в таблице 5.

Таблица 5 - 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		

Продолжение таблицы 5

Фактор	N			χ^2	p
	Всего	Анемия есть	Анемии нет		
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 6. 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 7).

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

Таблица 6 - Влияние донорской активности, демографических и анамнестических данных на развитие анемии у всех исследуемых доноров с АГ

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, $p < 0,05$

Таблица 7 - 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, $p < 0,05$

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 $p < 0,05$, 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: $ОШ_i = e^{b_i}$, где число e – математическая константа, приближенно равная 2,71828. В нашем случае оценки отношений шансов: $ОШ_1 = 1,0855$, $ОШ_2 = 1,0058$, $ОШ_3 = 0,2687$,

$OШ4 = 0,9049$.

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 $OШ_i$. Для i -ого бинарного признака величина $OШ_i$ – 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:

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

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

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

Особенно мало сведений о роли системы HLA, в связи, с чем одной из задач

данной работы стало изучение влияния антигенов на состояние здоровья доноров.

Наиболее часто встречаемыми были следующие антигены – А2, А3, А11, А23, А24, В35; антигены А19, А36, В37, В41, В56, В57 обнаруживались, наоборот, реже.

Отношение шансов развития анемии при наличии HLA-антигенов у часто сдающих кровь доноров представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Таблица отношения шансов развития анемии у доноров при наличии различных генов

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
А1	Есть ген	2	24	0,883 (95%ДИ 0,19 - 4,106)
	Нет гена	15	159	
А2	Есть ген	13	154	0,612 (95%ДИ 0,186 - 2,009)
	Нет гена	4	26	
А3	Есть ген	4	60	0,631 (95%ДИ 0,197 - 2,017)
	Нет гена	13	123	
А9	Есть ген	1	9	1,208 (95%ДИ 0,144 - 10,153)
	Нет гена	16	174	
А11	Есть ген	6	46	1,625 (95%ДИ 0,569 - 4,639)
	Нет гена	11	137	
А23	Есть ген	4	35	1,301 (95%ДИ 0,4 - 4,233)
	Нет гена	13	148	
А24	Есть ген	4	40	1,1 (95%ДИ 0,34 - 3,559)
	Нет гена	13	143	
А28	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 - 16,279)
	Нет гена	16	177	
А30	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 - 16,279)
	Нет гена	16	177	
А31	Есть ген	1	6	1,844 (95%ДИ 0,209 - 16,279)
	Нет гена	16	177	
В7	Есть ген	12	76	3,379 (95%ДИ 1,143 - 9,99)*
	Нет гена	5	107	
В8	Есть ген	2	13	1,744 (95%ДИ 0,359 - 8,462)
	Нет гена	15	170	
В12	Есть ген	1	15	1,493 (95%ДИ 0,312 - 7,158)
	Нет гена	16	168	
В13	Есть ген	3	29	1,138 (95%ДИ 0,307 - 4,211)
	Нет гена	14	154	
В15	Есть ген	1	17	0,61 (95%ДИ 0,076 - 4,89)
	Нет гена	16	166	
В17	Есть ген	1	10	1,081 (95%ДИ 0,13 - 8,995)
	Нет гена	16	173	

Показатель		Развилась анемия, (n=17)	Не развилась анемия, (n=183)	ОШ
B18	Есть ген	1	20	0,509 (95%ДИ 0,064 - 4,049)
	Нет гена	16	163	
B22	Есть ген	2	5	4,747 (95%ДИ 0,848 - 26,577)
	Нет гена	15	178	
B35	Есть ген	6	52	1,374 (95%ДИ 0,483 - 3,909)
	Нет гена	11	131	
B38	Есть ген	1	13	0,817 (95%ДИ 0,1 - 6,658)
	Нет гена	16	170	
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	
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	
B51	Есть ген	1	32	0,295 (95%ДИ 0,038 - 2,304)
	Нет гена	16	151	
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	

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

Согласно полученным данным, у доноров крови наличие В7 НLА-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 НLА В7 связан с развитием гемохроматоза, то в качестве патогенного воздействия можно предположить нарушение обмена железа.

Таким образом, наличие антигена НLА В7 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 НLА В7).

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% ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$). Частота развития анемии через год донаций цельной крови в двух группах статистически значимо не различалась. У доноров плазмы распространенность 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 В7 НLA 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

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.

Контроль лабораторных показателей, отражающих обмен железа является необходимой составляющей обследования доноров с длительностью донаций год и более.

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).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшего исследования проблемы 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Воротников, И.М. Оценка риска возникновения анемии у доноров в зависимости от наследственной предрасположенности и регулярности донации / Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Соколова М.Н. [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. № 1. – С. 72-84. [https://doi.org/ 10.34014/2227-1848-2020-1-72-83](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-1-72-83) (ВАК)**
2. **Воротников, И.М. Анемия и латентный дефицит железа у активных доноров плазмы / И.М. Воротников, В.А. Разин, И.М. Ламзин, М.Э. Хапман // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 84-91. [https://doi.org/ 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-1-84-91) (ВАК)**
3. **Воротников, И.М. Анемия у доноров, часто сдающих кровь / И.М. Воротников, В.А. Разин, И.М. Ламзин, М.Э. Хапман // Вестник СУРГУ. Медицина. – 2020. – № 4. – С. 24-27. [https://doi.org/ 10.34822/2304-9448-2020-4](https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-4). (ВАК)**
4. **Vorotnikov, I.M. Features of the dynamics of blood pressure in whole blood donors / I.M. Vorotnikov, V.A. Razin, I.M. Lamzin, M.E. Napman // European journal of cardiovascular nursing. - 2020. – Volume 19. - Issue 1, suppl. 1 - P 57. <https://esc365.escardio.org/Presentation/223152/abstract> (WoS)**
5. **Воротников, И.М. Изучение риска развития анемии у доноров плазмы / И.М. Воротников [и др.] // Тезисы XVI Всероссийского конгресса (11-12 марта 2020 года г. Ярославль) «Артериальная гипертензия 2020: Наука на службе практического здравоохранения». – С. 41-42.**
6. **Воротников, И.М. Особенности динамики артериального давления у доноров цельной крови / И.М. Воротников [и др.] // Тезисы XVI Всероссийского конгресса (11-12 марта 2020 года г. Ярославль) «Артериальная гипертензия 2020: Наука на службе практического здравоохранения». – С. 58-59.**
7. **Воротников, И.М. Генетические предпосылки к развитию артериальной гипертензии у активных доноров цельной крови / И.М. Воротников, В.А. Разин, М.Э. Хапман // Материалы Международного молодежного научного форума Ломоносов. Региональная площадка «Вернадский – Ульяновская область» https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2020_2/data/vernadsky.htm**
8. **Воротников И.М., Разин В.А. Электронная вычислительная программа. Программа выявления доноров с повышенным риском развития анемии. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № RU 2020665382, от 26.11.2020г.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
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 сердечного ритма
ЭВМ – электронно-вычислительная машина