



Ссылка на статью:

// Ученые записки УлГУ. Серия Математика и информационные технологии. 2024, № 1, с. 7-16.

Поступила: 17.05.2024

Окончательный вариант: 21.05.2024

© УлГУ

УДК 616.15-07, 519.25

Статистический анализ влияния лейкоцитарных антигенов на развитие железодефицитной анемии у доноров крови

Гаврилова М.С.^{*}, Разин В.А., Савинов Ю.Г., Шабалин А.С.

[*pm@ulsu.ru](mailto:pm@ulsu.ru)

Ульяновский государственный университет, Россия

Исследованы парные статистические связи между железодефицитной анемией и лейкоцитарными антигенами (Human Leukocyte Antigens, или HLA) у доноров цельной крови и плазмы. Определены возможные факторы риска железодефицитной анемии у доноров.

Ключевые слова: донор крови, железодефицитная анемия, HLA-антигены, отношение шансов

Введение

Железодефицитная анемия — одна из главных причин временных медицинских отводов от донорства крови и ее компонентов [1–2]. Исследование рисков развития железодефицитной анемии у доноров цельной крови и плазмы — актуальная задача современной клинической медицины. Отдельный интерес представляют наследственные факторы риска в связи с недостаточной изученностью их влияния на дефицит железа у доноров.

В России публикации по этой теме единичны. Например, Красняков В.К. и соавторы исследовали полиморфизм генов тромбоцитов у шестидесяти доноров крови [3]. В работе [5] Разин В.А. и Воротников И.М. сделали выводы о генетической предрасположенности к развитию железодефицитной анемии у доноров цельной крови, сдающих кровь 1–2 раза в течение года. В качестве примеров зарубежных исследований приведем работы о влиянии наследственных факторов на запасы железа у повторных [7], первичных и активных доноров крови [8].

Целью исследования является оценка влияния лейкоцитарных антигенов на развитие железодефицитной анемии у доноров цельной крови и плазмы методами статистического анализа.

1. Пациенты и методы исследования

Экспериментальные данные предоставлены Ульяновской областной станцией переливания крови.

В исследовании приняли участие более 400 доноров цельной крови и плазмы, распределение по группам представлено в Таблице 1.

Примерно через год от начала донации всем участникам исследования сделали общий анализ крови, по результатам которого у 71 донора выявили железодефицитную анемию разной степени тяжести. Всемирная организация здравоохранения определила анемию как снижение концентрации гемоглобина в крови: HGB < 130 г/л для мужчин и HGB < 120 г/л для небеременных женщин [9].

Таблица 1. Группы доноров крови

| Описание | Число доноров крови | Число доноров с анемией |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| все доноры крови | 418 | 71 |
| доноры цельной крови | 227 | 50 |
| доноры цельной крови (мужчины) | 122 | 14 |
| доноры цельной крови (женщины) | 105 | 36 |
| доноры плазмы | 191 | 21 |
| доноры плазмы (мужчины) | 102 | 11 |
| доноры плазмы (женщины) | 89 | 10 |
| мужчины | 224 | 25 |
| женщины | 194 | 46 |

В качестве возможных факторов риска железодефицитной анемии рассматривались 58 HLA-антигенов 1 класса локусов А и В, представленных в Таблице 2.

Таблица 2. HLA-антигены, обнаруженные у доноров цельной крови и плазмы на Ульяновской областной станции переливания крови

| | |
|-------|--|
| HLA-A | HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A5, HLA-A9, HLA-A10, HLA-A11, HLA-A19, HLA-A20, HLA-A21, HLA-A23, HLA-A24, HLA-A25, HLA-A26, HLA-A28, HLA-A29, HLA-A30, HLA-A31, HLA-A32, HLA-A33, HLA-A36 |
| HLA-B | HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B12, HLA-B13, HLA-B14, HLA-B15, HLA-B16, HLA-B17, HLA-B18, HLA-B21, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B34, HLA-B35, HLA-B37, HLA-B38, HLA-B39, HLA-B40, HLA-B41, HLA-B43, HLA-B44, HLA-B45, HLA-B47, HLA-B48, HLA-B49, HLA-B50, HLA-B51, HLA-B52, HLA-B55, HLA-B56, HLA-B57, HLA-B60, HLA-B61, HLA-B62, HLA-B70, HLA-B81 |

Статистический анализ данных выполнили с помощью электронных таблиц MS Excel и бесплатного онлайн-калькулятора отношения шансов MedCalc [10]. В описании данных

использовались основные статистические показатели: наибольшее и наименьшее значения (Max, Min), выборочное среднее (Mean), медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1 , Q_3). Риски развития железодефицитной анемии у доноров оценивались с помощью показателя отношения шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2. Результаты

Возраст участников исследования составил от 26 до 73 лет, средний возраст и медиана 49 лет, первый квартиль 42 года, третий квартиль 57 лет.

Статистические показатели концентрации гемоглобина у доноров крови представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Статистический анализ концентрации гемоглобина (г/л) у доноров крови в зависимости от пола

| Пол | Анемия | HGB, Min | HGB, Max | HGB, Mean | HGB, Me | HGB, Q_1 | HGB, Q_3 |
|---------|--------|----------|----------|-----------|---------|------------|------------|
| мужчины | – | 130 | 178 | 144 | 142 | 134 | 150 |
| женщины | – | 120 | 181 | 131 | 130 | 123 | 136 |
| мужчины | + | 90 | 127 | 115 | 115 | 112 | 121 |
| женщины | + | 77 | 117 | 106 | 109 | 102 | 112 |

Основные результаты исследования представлены в Таблицах 4–10.

Таблица 4. Возможные факторы риска железодефицитной анемии у доноров крови согласно показателю отношения шансов

| Описание | Факторы риска развития анемии |
|--------------------------------|-------------------------------|
| доноры цельной крови (женщины) | HLA-B13 |
| доноры плазмы | HLA-A9, HLA-B35 |
| доноры плазмы (мужчины) | HLA-A9 |
| мужчины | HLA-A9 |

В группе женщин-доноров цельной крови риск заболеть анемией возрастает в 4,6 раза при наличии антигена HLA-B13 (Таблица 5). Наличие антигена HLA-B35 у доноров плазмы повышает риск развития анемии в 3 раза (Таблица 6).

Таблица 5. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров цельной крови (женщин) при наличии антигена HLA-B13 и результаты статистического анализа

| HLA-B13 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|-------------|------------|-------|
| антиген есть | 8 | 4 | 12 |
| антигена нет | 28 | 65 | 93 |

| | | | |
|--------|----------------------|-----------------------|--------|
| всего | 36 | 69 | 105 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 4,6429 | 1,2916 | 16,6889 | 0,0187 |

Таблица 6. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров плазмы при наличии антигена HLA-B35 и результаты статистического анализа

| HLA-B35 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 9 | 34 | 43 |
| антигена нет | 12 | 136 | 148 |
| всего | 21 | 170 | 191 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 3,0000 | 1,1690 | 7,6988 | 0,0223 |

Антиген HLA-A9 — предположительный фактор риска железодефицитной анемии у доноров плазмы, доноров-мужчин и мужчин, сдающих плазму. Он повысил риск развития анемии в этих группах примерно в 6, 7 и 8 раз соответственно (Таблицы 7–9).

Таблица 7. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров плазмы при наличии антигена HLA-A9 и результаты статистического анализа

| HLA-A9 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 4 | 6 | 10 |
| антигена нет | 17 | 164 | 181 |
| всего | 21 | 170 | 191 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 6,4314 | 1,6504 | 25,0622 | 0,0073 |

Таблица 8. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров плазмы (мужчин) при наличии антигена HLA-A9 и результаты статистического анализа

| HLA-A9 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 3 | 4 | 7 |
| антигена нет | 8 | 87 | 95 |
| всего | 11 | 91 | 102 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 8,1563 | 1,5463 | 43,0215 | 0,0134 |

Таблица 9. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров цельной крови и плазмы (мужчин) при наличии антигена HLA-A9 и результаты статистического анализа

| HLA-A9 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 4 | 5 | 9 |
| антигена нет | 21 | 194 | 215 |
| всего | 25 | 199 | 224 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 7,3905 | 1,8412 | 29,6648 | 0,0048 |

В группе женщин результат по антигену HLA-A11 оказался близким к статистически значимому (Таблица 10).

Таблица 10. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров цельной крови и плазмы (женщин) при наличии антигена HLA-A11 и результаты статистического анализа

| HLA-A11 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 12 | 21 | 33 |
| антигена нет | 34 | 127 | 161 |
| всего | 46 | 148 | 194 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 2,1345 | 0,9553 | 4,7690 | 0,0645 |

Дополнительные результаты исследования, согласованные с литературными данными, представлены в Таблицах 11–16.

Пол доноров и вид донации известны как статистически значимые факторы развития анемии [4, 11–13]. В нашем исследовании риск заболеть анемией оказался в 2,5 раза выше у женщин (Таблица 11). Донации цельной крови повысили риск развития анемии примерно в 2 раза, в сравнении с плазмой (Таблица 12).

Таблица 11. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров крови в зависимости от пола и результаты статистического анализа

| Пол | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------|-------------|------------|-------|
| женщины | 46 | 148 | 194 |
| мужчины | 25 | 199 | 224 |
| всего | 71 | 347 | 418 |

| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | р |
|--------|----------------------|-----------------------|--------|
| 2,4741 | 1,4541 | 4,2093 | 0,0008 |

Таблица 12. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров крови в зависимости от вида донации и результаты статистического анализа

| Вид донации | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|
| цельная кровь | 50 | 177 | 227 |
| плазма | 21 | 170 | 191 |
| всего | 71 | 347 | 418 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | р |
| 2,2868 | 1,3175 | 3,9692 | 0,0033 |

В группе доноров цельной крови риск развития анемии в 4 раза выше у женщин, а для доноров плазмы пол не является статистически значимым фактором (Таблицы 13–14).

Таблица 13. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров цельной крови в зависимости от пола и результаты статистического анализа

| Пол | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------|----------------------|-----------------------|--------|
| женщины | 36 | 69 | 105 |
| мужчины | 14 | 108 | 122 |
| всего | 50 | 177 | 227 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | р |
| 4,0248 | 2,0243 | 8,0026 | 0,0001 |

Таблица 14. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров плазмы в зависимости от пола и результаты статистического анализа

| Пол | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------|----------------------|-----------------------|--------|
| женщины | 10 | 79 | 89 |
| мужчины | 11 | 91 | 102 |
| всего | 21 | 170 | 191 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | р |
| 1,0472 | 0,4224 | 2,5960 | 0,9207 |

В группе доноров-мужчин вид донации не важен для развития анемии (Таблица 15), а у женщин донорство цельной крови повысило риск развития анемии в 4 раза, в сравнении с плазмой (Таблица 16).

Таблица 15. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров-мужчин в зависимости от вида донаций и результаты статистического анализа

| Вид донаций | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|
| цельная кровь | 14 | 108 | 122 |
| плазма | 11 | 91 | 102 |
| всего | 25 | 199 | 224 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 1,0724 | 0,4641 | 2,4779 | 0,8701 |

Таблица 16. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у доноров-женщин в зависимости от вида донаций и результаты статистического анализа

| Вид донаций | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|
| цельная кровь | 36 | 69 | 105 |
| плазма | 10 | 79 | 89 |
| всего | 46 | 148 | 194 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 4,1217 | 1,9056 | 8,9151 | 0,0003 |

3. Обсуждение

Рассмотрим статистически значимые отношения шансов железодефицитной анемии у доноров крови при наличии определенных HLA-антигенов (Таблицы 4–9).

Наиболее адекватным с точки зрения математической статистики выглядит результат по антигену HLA-B35 у доноров плазмы (Таблица 6). Носителей этого антигена в группе достаточно (43 донора из 191, или 23%) в сравнении с антигенами HLA-B13 (Таблица 5) и HLA-A9 (Таблицы 7–9). Длина 95% доверительного интервала небольшая, а чем меньше длина, тем больше доверия к полученным результатам.

Возможная закономерность есть в Таблицах 7–9. Антиген HLA-A9 оказался фактором риска железодефицитной анемии в группах доноров плазмы, мужчин, сдающих плазму, и мужчин. В каждой группе есть одни и те же лица — мужчины, сдающие плазму, половина из них сдавали ее часто, от 13 донаций в год [6]. Согласно нашему исследованию, антиген HLA-A9 может влиять на развитие анемии у мужчин, часто сдающих плазму (Таблица 17). По причине несбалансированных данных длина 95% доверительного интервала огромна, а истинность результата вызывает сомнения (в группе всего 3 носителя антигена из 49). Что касается мужчин, сдающих плазму реже 13 раз в год, для них антиген HLA-A9 не является фактором риска развития анемии ($p = 0,3$).

Таблица 17. Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов железодефицитной анемии у мужчин, часто сдающих плазму*, при наличии антигена HLA-A9 и результаты статистического анализа

| HLA-A9 | Анемия есть | Анемии нет | Всего |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------|
| антиген есть | 2 | 1 | 3 |
| антигена нет | 4 | 42 | 46 |
| всего | 6 | 43 | 49 |
| ОШ | нижняя граница 95%ДИ | верхняя граница 95%ДИ | p |
| 21,0000 | 1,5436 | 285,6986 | 0,0223 |

* от 13 донаций плазмы в год

Согласно медицинским данным, антигены HLA-A11 и HLA-B7 статистически связаны с развитием железодефицитной анемии [5]. В нашем исследовании эти факторы оказались статистически незначимыми. Единственный результат, близкий к статистически значимому, представлен в Таблице 10: показатель отношения шансов железодефицитной анемии у женщин при наличии антигена HLA-A11. Согласно полученным данным, нижняя граница 95% доверительного интервала близка к единице, а длина интервала примерно равна 4 при $p = 0,0645$. Возможно, объема выборки $n = 194$ оказалось недостаточно для получения статистически значимого результата.

Доноры цельной крови и доноры-женщины более подвержены риску железодефицитных состояний, чем доноры плазмы и мужчины [11–13]. Результаты нашего исследования это подтверждают (Таблицы 11–16). Согласно таблицам, группой риска являются женщины, сдающие цельную кровь.

Далее рассмотрим наиболее важные ограничения в исследовании.

На станции переливания крови не делают анализ на ферритин — белок, позволяющий точнее описывать железодефицитные состояния. Многие исследователи использовали его в работах, посвященных дефициту железа. Например, авторы исследования [13] называют ферритин наиболее информативным показателем метаболизма железа в организме.

Второе ограничение связано с небольшим объемом данных (Таблица 1).

Третье ограничение — несбалансированные данные. В исследовании мало доноров с железодефицитной анемией (в 5 раз меньше, чем без нее) и очень мало носителей антигенов HLA-B13 и HLA-A9 (предположительных факторов риска развития анемии).

Четвертое ограничение связано с выбранным методом исследования. Мы проанализировали парные статистические связи антигенов с анемией, получив несколько статистически значимых результатов. Очевидно, что один антиген сам по себе не оказывает сильного влияния на развитие анемии. Это подтверждается статистически незначимыми моделями логистической регрессии, построенными в SPSS по Таблице 4. Наиболее удачная модель получилась для женщин, сдающих цельную кровь: по HLA-B13 модель верно предсказала 8 эпизодов анемии из 36 (прочие модели верно предсказали не больше одного эпизода).

Мы не нашли исследований железодефицитной анемии, аналогичных нашему, не считая работы [5], продолжением которой явилась эта статья.

Заключение

В нашем исследовании факторами риска развития железодефицитной анемии являются: антиген HLA-B13 у женщин, сдающих цельную кровь, антигены HLA-A9 и HLA-B35 у доноров плазмы, антиген HLA-A9 у мужчин, сдающих плазму, в том числе часто, и доноров-мужчин. Поставленная задача решена частично, поскольку не использовались методы многофакторного анализа. Продолжение исследования может принести новые результаты.

Список литературы

1. Ильина Т.Ю., Галкина Л.Н., Зангерова Е.Ю. К вопросу о профилактике железодефицитных состояний у доноров // *Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины*. 2015, № 1, с. 75–78.
2. Waheed U., Arshad M., Sultan S., Saeed M., Arshad A., Irfan S.M., Zaheer H.A. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia in Blood Donors at a Tertiary Care Hospital in Islamabad, Pakistan // *Global Journal of Transfusion Medicine*. 2018, v. 3, i.1, p. 17–20.
3. Красняков В.К., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Полиморфизм генов тромбоцитов у доноров крови Санкт-Петербурга // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2009, вып. 2, с. 115–119.
4. Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э. Анемия у доноров, часто сдающих кровь // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020, т.4(46), с. 24–27.
5. Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хапман М.Э., Маликова В.А., Ахметзянова Д.Ф. Оценка риска возникновения анемии у доноров в зависимости от наследственной предрасположенности и регулярности донации // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020, № 1, с. 72–83.
6. Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э. Анемия и латентный дефицит железа у активных доноров плазмы // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021, № 1, с. 84–91.
7. Yu Ji, Flower R., Nyland C., Saiepour N., Faddy H. Genetic factors associated with iron storage in Australian blood donors // *Blood Transfusion*. 2018, v. 16 (2), p. 123–129.
8. Mast A.E., Langer J.C., Guo Y., Bialkowski W., Spencer B.R., Lee T.-H., Kiss J., Cable R.G., Brambilla D., Busch M.P., Page G.P. Genetic and behavioral modification of hemoglobin and iron status among first-time and high-intensity blood donors // *Transfusion*. 2020, v. 60, iss. 4, p. 747–758.
9. Всемирная организация здравоохранения. *Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Режим доступа:

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22 (дата обращения 19.05.2024).

10. *MedCalc Software Ltd. Free statistical calculators. Odds ratio calculator.* Режим доступа: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (дата обращения 19.05.2024).
11. Волкова В.Н., Кобельков С.Н., Федотова В.Д., Калининченко Е.А., Винокурова С.А., Пытева М.В., Вершинина М.Г., Почкина Н.И., Конфектова М.М. Категории риска по развитию железодефицитной анемии у доноров крови и меры ее профилактики // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017, № 4 (2), с. 142–145.
12. Четчин А.В., Данильченко В.В., Плоцкий Р.А. Проблема железодефицита у доноров крови и пути ее решения // *Трансфузиология.* 2020, вып. 21 (2), с. 129–145.
13. Гришина Г.В., Кробинец И.И., Касьянов А.Д., Сидоркевич С.В. Выявление и профилактика железодефицитного состояния у доноров крови (компонентов крови) // *Медицина экстремальных ситуаций.* 2023, 4 (25), с. 168–173.

Statistical analysis of HLA-antigens effect on development of iron deficiency anemia in blood donors

Gavrilova, M.S. *, Razin, V.A., Savinov, Y.G., Shabalin, A.S.

* pm@ulsu.ru

Ulyanovsk State University, Russia

Paired statistical relationships between iron deficiency anemia and HLA-antigens in whole blood and plasma donors have been researched. Possible risk factors of iron deficiency anemia in blood donors have been identified.

Keywords: blood donor, iron deficiency anemia, HLA antigens, odds ratio