



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	р
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	р
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	р
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	р
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 железodefицитной 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 железodefицитной анемии [5]. В нашем исследовании эти факторы оказались статистически незначимыми. Единственный результат, близкий к статистически значимому, представлен в Таблице 10: показатель отношения шансов железodefицитной 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 железodefицитных 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 железodefицитные 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 железodefицитной 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. Чечеткин 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