

Badanie morfologiczne krwi u osób w wieku podeszłym a wybrane parametry biochemiczne związane ze stanem zapalnym. Wyniki badania PolSenior2

Complete blood count in the elderly vs. selected biochemical parameters associated with inflammation. Results of PolSenior2 study

Krzysztof Lewandowski¹ (ORCID: 0000-0001-9711-2372), Adam Wyszomirski² (ORCID: 0000-0002-6293-1439), Łukasz Wierucki³ (ORCID: 0000-0003-2995-6180), Bogdan Solnica⁴ (ORCID: 0000-0002-0121-8154), Tomasz Zdrojewski³ (ORCID: 0000-0001-6015-8561)

¹Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Klinika Neurologii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

³Zakład Prewencji i Dydaktyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁴Katedra Biochemii Klinicznej Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

Streszczenie

Wstęp: Badanie morfologiczne krwi obwodowej dostarcza wielu cennych informacji na temat stanu zdrowia. Na wartość poszczególnych parametrów morfologicznych wpływ ma wiele czynników, dlatego interpretacja wyniku badania powinna być przeprowadzana z uwzględnieniem danych klinicznych oraz wyników innych badań laboratoryjnych. Stan zapalny uruchamia mechanizmy, które ingerują w procesy hematopoezy, wpływając na ilość wytwarzanych w organizmie krwinek. Odchylenia biochemiczne w zakresie markerów stanu zapalnego (takich jak stężenie białka C-reaktywnego (CRP), transferyny) czy też stężenie żelaza mogą tłumaczyć część odchyleń parametrów hematologicznych.

Cel: W pracy analizowano związek pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi a zmianami w zakresie wybranych parametrów hematologicznych.

Materiał i metody: Niniejsza analiza oparta była na danych laboratoryjnych, uzyskanych od 5623 uczestników ogólnopolskiego badania PolSenior2, oceniającego stan zdrowia Polaków po 60. roku życia.

Wyniki: Wykazano, że w badanej populacji z wiekiem wzrasta stężenie CRP, obniża się stężenie żelaza i transferyny, a stężenie żelaza koreluje dodatnio ze stężeniem transferyny oraz ujemnie ze stężeniem CRP. Stwierdzono, że z wiekiem zwiększa się częstość występowania niedokrwistości. W grupie osób z niedokrwistością częściej obserwowano wyższe stężenia CRP oraz niższe stężenia żelaza i transferyny. Zmiany analizowanych parametrów biochemicznych korelowały również ze zmianą (obniżeniem lub podwyższeniem) średniej objętości erytrocytów (MCV), obniżeniem średniej masy (MCH) oraz średniego stężenia hemoglobiny w krwince (MCHC), a także ze zmianą liczebności większości subpopulacji leukocytów oraz płytek krwi.

Wnioski: Przeprowadzona analiza wskazuje, że stan zapalny, wyrażony zmianami stężeń związanych z nim parametrów biochemicznych, może mieć wpływ na obraz morfologiczny krwi. Dlatego, oceniając zaburzenia w badaniu morfologii krwi, należy brać pod uwagę wyniki innych oznaczeń laboratoryjnych, m.in. markerów biochemicznych, związanych ze stanem zapalnym.

Received: 21.09.2021

Accepted: 02.12.2021

Published: 23.08.2022

DOI: 10.5604/01.3001.0016.1864

Corresponding author:

dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski,
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7,
tel.: 58 584 43 67,
e-mail: klewandowski@gumed.edu.pl

Cite the article as:

Lewandowski K, Wyszomirski A,
Wierucki Ł, Solnica B, Zdrojewski T.
Complete blood count in the elderly
vs. selected biochemical parameters
associated with inflammation. Results
of PolSenior2 study. *Diagn Lab.* 2021;
57 (4): 195–203



Open access

The content of the journal is available
in Open Access formula which means
free access to scientific data for resea-
chers and readers.

Słowa kluczowe: morfologia krwi obwodowej, osoby w wieku podeszłym, parametry stanu zapalnego

Abstract

Introduction: Complete blood counts provide a lot of valuable information about the health condition. As the value of individual morphological parameters depends on many factors, the interpretation of the test result should be carried out taking into account clinical data and the results of other laboratory tests. Inflammation activates mechanisms that affect the amount of blood cells produced. Deviations in blood level of inflammatory markers (such as C-reactive protein (CRP), transferrin) and iron, may account hematological abnormalities.

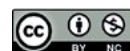
Aim: The assessment of the relationship between the examined biochemical parameters and changes in selected hematological parameters.

Material and methods: This analysis was based on laboratory data from 5623 participants of the nationwide PolSenior2 study, assessing the health of Poles over 60 years of age.

Results: It was shown that in the study population with age, the concentrations of CRP, iron and transferrin change. Concentration of iron correlates positively with the concentration of transferrin, and negatively with CRP. It has been found that the incidence of anemia increases with age. Higher CRP levels and lower iron and transferrin levels were more frequently observed in the anemic group. Changes in the analyzed biochemical parameters correlated with a change (decrease or increase) in the red blood cell indices, the majority of leukocyte subpopulations and platelets.

Conclusions: The analysis shows that inflammation, as expressed by changes in the concentrations of related biochemical parameters, can affect blood morphology. Therefore, when assessing abnormalities in blood morphology, the results of other laboratory assays, including biochemical markers associated with inflammation, should be taken into account.

Keywords: complete blood count, elderly, inflammation parameters



Copyright

This material is available under the Creative Commons – Attribution-Non-Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Licence

Some right reserved: Polish Society of Laboratory Diagnostics. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Conflict of interests

The authors declare that they have no competing interests.

WSTĘP

Badanie morfologiczne krwi obwodowej jest jednym z najczęściej zlecanych testów laboratoryjnych. Wykonywane jest ono przy użyciu automatycznych analizatorów hematologicznych, które podają od kilkunastu do kilkudziesięciu parametrów ilościowych i jakościowych opisujących krwinki, takie jak erytrocyty, leukocyty i płytki krwi. Wynik badania morfologicznego daje wgląd w procesy tworzenia i niszczenia elementów upostaciowanych krwi, pozostające pod wpływem dużej liczby różnorodnych czynników. Zmiany liczebności poszczególnych rodzajów krwinek oraz mierzone przez analizatory zaburzenia jakościowe, związane np. z wielkością i stopniem wypełnienia hemoglobina erytrocytów, są podstawowymi objawami pierwotnych chorób układu krwiotwórczego, w tym schorzeń nowotworowych. Jednak znacznie częściej odchylenia parametrów hematologicznych występują w chorobach pozahematologicznych, dotyczących wielu układów i organów. Wielość i różnorodność czynników, którym podlegają procesy tworzenia i destrukcji krwinek, sprawia, że nawet wnikliwa analiza odchyleń zawartych w wyniku badania morfologicznego najczęściej nie pozwala na jednoznaczne ustalenie przyczyn tych zaburzeń. Wykonanie pewnych dodatkowych badań laboratoryjnych może sprawić, że u części pacjentów przyczyna wystąpienia odchyleń morfologicznych krwi zostanie wyjaśniona. Procesy zapalne często prowadzą do zmian parametrów morfologicznych krwi. Zapalenie może w sposób typowy manifestować

się klinicznie, nie stanowiąc dla lekarza problemu diagnostycznego i nie skłaniając go do skierowania pacjenta na badanie morfologiczne krwi. Do częstych należy zaliczyć sytuacje, w których sam stan zapalny nie wywołuje jawnych objawów klinicznych, powoduje natomiast szereg odchyleń w parametrach laboratoryjnych, zarówno hematologicznych, jak i biochemicznych.

Reakcje zapalne mogą mieć różną dynamikę i nasilenie. Procesy o charakterze ostrym często rozwijają się w następstwie kontaktu organizmu z drobnoustrojami. Z kolei z obecnością przewlekłego procesu zapalnego przebiegają choroby autoimmunizacyjne, alergiczne, część schorzeń nowotworowych czy też tzw. choroby kardiometaboliczne. Chociaż w przebiegu zapaleń ostrych i przewlekłych istnieją wyraźne różnice, to każde z nich uruchamia podobne mechanizmy, mające bezpośredni wpływ na procesy krwiotworzenia [1, 2]. Gromadzące się w ognisku zapalnym komórki (neutrofile i/lub eozynofile, makrofagi), fagocytują czynnik wywołujący zapalenie (np. drobnoustroj, autoantygen lub antygen nowotworowy), prezentując zawarte w nim antygeny limfocytom. Jednocześnie wytwarzane są liczne cytokiny, m.in. interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), interferon γ (INF- γ) oraz czynnik martwicy guza typu α (TNF- α), które odgrywają ważną rolę m.in. w metabolizmie żelaza. Przykładowo IL-1 oraz IL-6 powodują wzrost syntezy hepcydyny, białka, które hamuje wchłanianie żelaza w dwunastnicy, zmniejsza uwalnianie żelaza z makrofagów,

degradując ferroportynę transportującą wchłonięte żelazo z enterocyta do krwi. Prowadzi to do zatrzymywania żelaza wewnątrz makrofagów i uniemożliwienia przekazania go do erytroblastów. Wspomniane wyżej cytokiny, a także IL-10, INF- γ i TNF- α wzmagają fagocytozę erytrocytów oraz syntezę ferrytyny, co prowadzi do jeszcze wydajniejszej kumulacji żelaza w cytoplazmie makrofagów. Powyższe procesy patofizjologiczne prowadzą z kolei do obniżenia stężenia żelaza oraz transferyny (ujemne białko ostrej fazy) oraz wzrostu stężenia ferrytyny we krwi [3-5].

Do zmniejszenia transportu żelaza ze ściany jelita dochodzi również na skutek obniżonej syntezy ferroportyny pod wpływem liposacharydów bakteryjnych oraz INF- γ , w mechanizmie niezależnym od zwiększonej syntezy hepcydyny [6].

Cytokiny prozapalne, w szczególności TNF- α i IL-1, wywierają znaczący wpływ hamujący na aktywność erytropoetyny, będącej główną cytokiną stymulującą erytropoezę w szpiku [7]. Dojrzejące erytroblasty mogą być również uszkodzane przez niektóre cytokiny, głównie INF- γ , oraz wolne rodniki związane z zapaleniem, co prowadzi do zwiększonej apoptozy tych komórek i w efekcie do obniżonej aktywności erytropoezy [8].

Stan zapalny wymieniany jest jako jedna z głównych przyczyn nadpłytkowości odczynowych [9]. Za wzrost liczby płytek odpowiadają mają podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, w szczególności IL-1, IL-6 i IL-11 [10].

Neutrofile to komórki nierozłącznie związane z ogniskami zapalenia, do których są mobilizowane w pierwszej kolejności. Z tego powodu wzrost liczby neutrofilów we krwi jest jednym z typowych objawów infekcji, głównie bakteryjnych. Choć neutrofile aktywnie fagocytują i niszczą drobnoustroje, ich rola w odpowiedzi immunologicznej jest dalece bardziej złożona. Przy udziale wydzielanych cytokin, chemokin oraz prezentowanych cząstek adhezyjnych komórki te wchodzi w bezpośrednie interakcje z innymi składowymi układem odpornościowego, prowadząc do aktywacji makrofagów. Neutrofile produkują kilka cytokin, z których część ma właściwości prozapalne (TNF, INF γ), a inne – przeciwzapalne (IL-4, IL-10) [11, 12].

Oznaczenie stężeń wymienionych powyżej cytokin prozapalnych nie wchodzi w zakres rutynowej diagnostyki laboratoryjnej (poza oznaczeniem IL-6). Dobrym surogatem, precyzyjnie opisującym obecność i nasilenie stanu zapalnego, jest poziom białka C-reaktywnego (CRP) we krwi. Analiza ta od wielu lat jest powszechnie stosowana, metody analityczne są tanie i precyzyjne, a wynik uzyskiwany jest w krótkim czasie [13]. PolSenior2 jest ogólnopolskim badaniem populacyjnym oceniającym stan zdrowia reprezentatywnej, losowo wybranej grupy Polek i Polaków, który ukończyli 60. rok życia. Badanie prowadzone było w latach 2017-2020. W projekcie, na podstawie danych z kwestionariuszy (medycznego i społeczno-ekonomicznego), pomiarów antropometrycznych i innych testów medycznych oraz zestawu badań laboratoryjnych, uzyskano bardzo szczegółowy i kompleksowy obraz rzeczywistego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego oraz jakości życia osób w wieku ≥ 60 lat.

W niniejszej pracy podjęto próbę określenia, czy wybrane testy biochemiczne, związane z obecnością stanu zapalnego, mają wpływ na zmiany podstawowych parametrów hematologicznych, zachodzących wraz z wiekiem. Analizowanym w pracy markerem stanu zapalnego, oznaczanym u wszystkich uczestników badania, było stężenie CRP we krwi. Ponadto, ze względu na silne związki patofizjologiczne pomiędzy stanem zapalnym a stężeniem żelaza i transferyny we krwi, te parametry również były przedmiotem niniejszego badania.

MATERIAŁ I METODY

W projekcie PolSenior2 wzięło udział 5987 respondentów. 364 osób wyłączono z analizy z powodu brakujących wyników badań laboratoryjnych (w związku z niewyrażeniem zgody na pobranie krwi lub problemów z poborem). W związku z tym, w niniejszej pracy analizowano dane laboratoryjne pochodzące od 5623 uczestników badania PolSenior2 (2857 kobiet i 2766 mężczyzn) należących do następujących grup wiekowych (tab. I).

Tabela I. Liczebność badanej populacji w podziale na 5-letnie kohorty wiekowe.

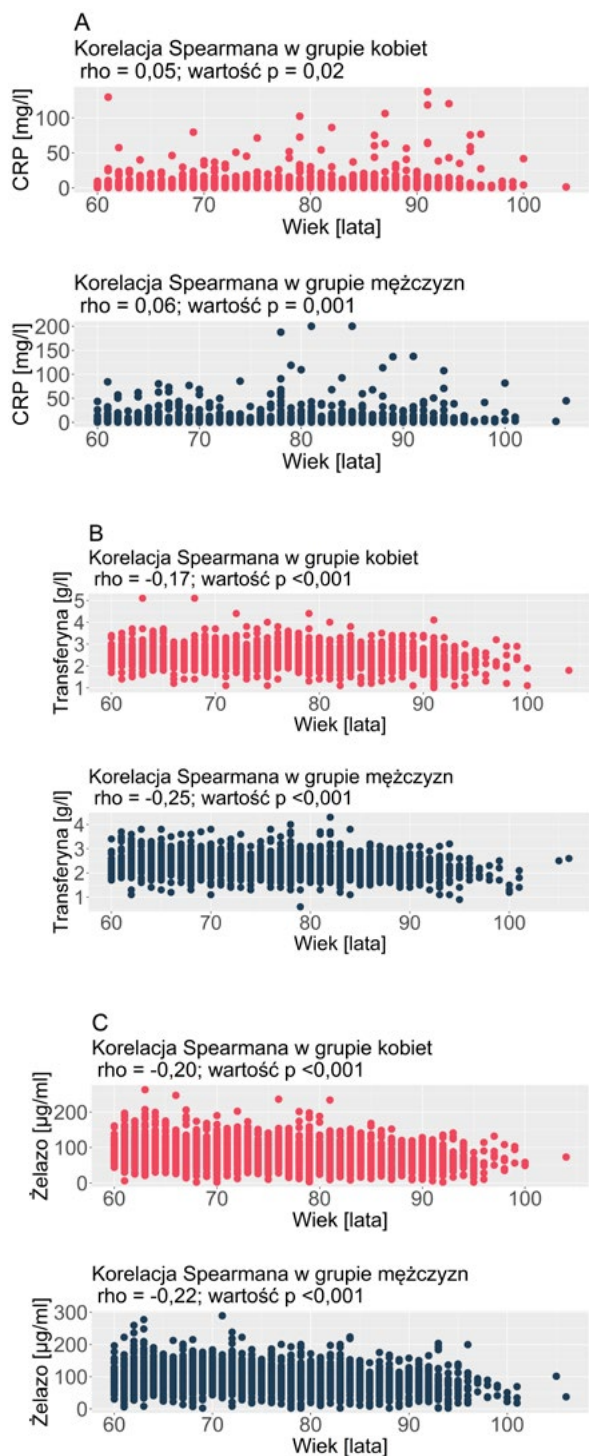
	WIEK [LATA]						
	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	≥ 90
Kobiety	473	570	488	421	396	292	217
Mężczyźni	421	502	511	429	386	266	251
Łącznie	894	1072	999	850	782	558	468

Badanie uzyskało zgodę niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: NKBBN/257/2017 z dnia 03.07.2017). Wszyscy uczestnicy badania wyrazili pisemnie świadomą zgodę na udział.

Materiał do badań laboratoryjnych, wykonywanych w badaniu PolSenior2, pobierany był podczas drugiej wizyty, która odbywała się w ramach tego projektu.

Badanie morfologiczne krwi przeprowadzono lokalnie, w oddziałach terenowych laboratorium centralnego (Laboratoria Medyczne Bruss, Grupa ALAB. Sp. z o.o., Gdynia), do 4 godzin od pobrania próbki od osoby badanej. Do badań wykorzystywano automatyczne analizatory hematologiczne, pochodzące od różnych producentów, najczęściej klasy 5-diff lub wyższej. Jedynie w 478 przypadkach (8,5% analiz) wynik badania uzyskano z analizatorów typu 3-diff.

Badania biochemiczne wykonywano w laboratorium centralnym, do którego przesyłano próbki surowicy krwi w stanie zamrożonym w temperaturze -20°C . Stężenie transferyny w surowicy oznaczano metodą immunoturbidymetryczną, przy zakresie liniowości wynoszącym 1-440 g/l i poziomie całkowitego błędności dopuszczalnego (TE) wynoszącym 10%. Stężenie żelaza w surowicy badano metodą spektrofotometryczną z ferryzyną.



Rycina 1. Zależność stężenia CRP (A), transferyny (B) i żelaza (C) od wieku, u kobiet i mężczyzn po 60. roku życia.

Liniowość testu 2-1000 µg/dl, przy TE wynoszącym 8%. Stężenie CRP (hsCRP) w surowicy oznaczano metodą immunoturbidymetryczną, przy czym liniowość wynosiła 0,16-10 mg/l, a TE – 14%. Wszystkie powyższe oznaczenia biochemiczne wykonano na analizatorze biochemicznym Atellica Solution (Siemens Healthcare), przy użyciu gotowych zestawów odczynnikowych

produkcji Siemens Healthcare. Przyjęte w pracy zakresy referencyjne parametrów biochemicznych były zgodne z podanymi przez laboratorium centralne, tj. 2,2-3,7 g/l dla transferyny, 65-175 µg/dl (mężczyźni) i 50-170 µg/dl (kobiety) dla żelaza oraz <1 mg/l dla hsCRP. Stężenia CRP >10 mg/l wskazują na reakcję ostrej fazy (stan zapalny), natomiast stężenia 1-10 mg/l są typowe dla „podprogowego” (*low grade*) zapalenia o niewielkim nasileniu, będącego m.in. czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z definicją WHO niedokrwistość u kobiet stwierdzano przy stężeniu hemoglobiny <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn [14].

Za prawidłowy zakres średniej objętości krwinki (MCV) uznano 80-95 fl. Makrocytozą określono wzrost wartości MCV >95 fl, natomiast obniżenie tego parametru do poziomu <80 fl definiuje termin mikrocytoza. Jako dolną granicę zakresu referencyjnego dla średniej masy hemoglobiny w krwince (MCH) przyjęto 27 pg, natomiast dla średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach (MCHC) – 32 g/dl.

Metodologia statystyczna

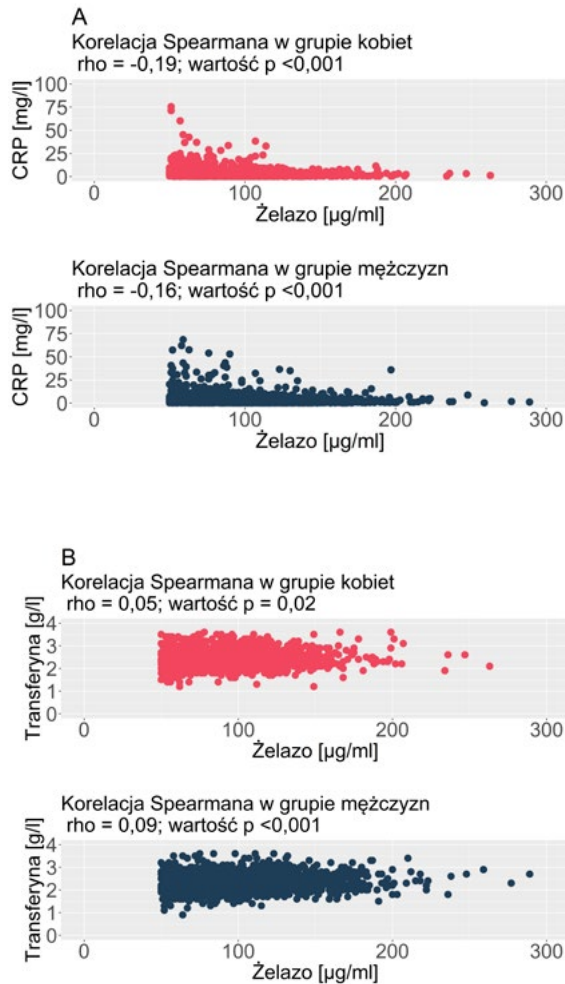
Dane katégoryczne przedstawiono jako wartości procentowe wraz z licznociami. Grupy z danymi jakościowymi porównano testem chi-kwadrat. Rozkład zmiennej ilościowej opisano medianą oraz przedziałem międzykwartylowym. Różnice pomiędzy grupami weryfikowano testem U-Manna-Whitneya. Korelację pomiędzy zmiennymi ilościowymi wyliczono metodą Spearmana. Wyniki testów statystycznych z wartością p mniejszą niż 0,05 uznano za istotne statystycznie. Analizę statystyczną wykonano w pakiecie statystycznym R (R Core Team, wersja 3.6.3) oraz SAS Software (SAS Institute, Inc. wersja 9.4).

WYNIKI

W populacji badanej, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, wraz z wiekiem zwiększało się stężenie CRP we krwi (ryc. 1A), natomiast stopniowemu obniżeniu ulegały stężenia żelaza (ryc. 1B) i transferyny (ryc. 1C). Wyniki korelacji były istotne statystycznie. Wartości stężeń tych parametrów u kobiet różnią się w niewielkim stopniu od wartości uzyskanych od mężczyzn, a różnice te są znaczne statystycznie. Szczegółowe dane zawarte są w tabeli II.

Tabela II. Stężenia we krwi analizowanych parametrów biochemicznych w populacji projektu PolSenior2, z podziałem na płeć (mediana (Q1; Q3)).

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Cała populacja PolSenior2	p
CRP [mg/l]	2,2 (1,1; 4,6)	1,9 (0,9; 4,4)	2,1 (1,0; 4,5)	< 0,001
Żelazo [µg/dl]	81 (61; 102)	88 (66; 114)	85 (63; 107)	< 0,001
Transferyna [g/l]	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,1; 2,5)	2,3 (2,1; 2,6)	< 0,001



Rycina 2. Zależność stężenia żelaza od stężenia CRP oraz transferyny u kobiet i mężczyzn po 60. roku życia.

Na podstawie analizy korelacji Spearmana wykazano również u obu płci, że stężenie żelaza w surowicy krwi istotnie statystycznie korelowało ujemnie z poziomem CRP (ryc. 2A) oraz dodatnio ze stężeniem transferyny (ryc. 2B).

Częstość występowania niedokrwistości wzrastała z wiekiem u obu płci ($p < 0,001$; tab. III). Kryteria diagnostyczne niedokrwistości spełnione były u wyższego odsetka mężczyzn w porównaniu do kobiet (16,2% vs. 11,4%, $p < 0,001$).

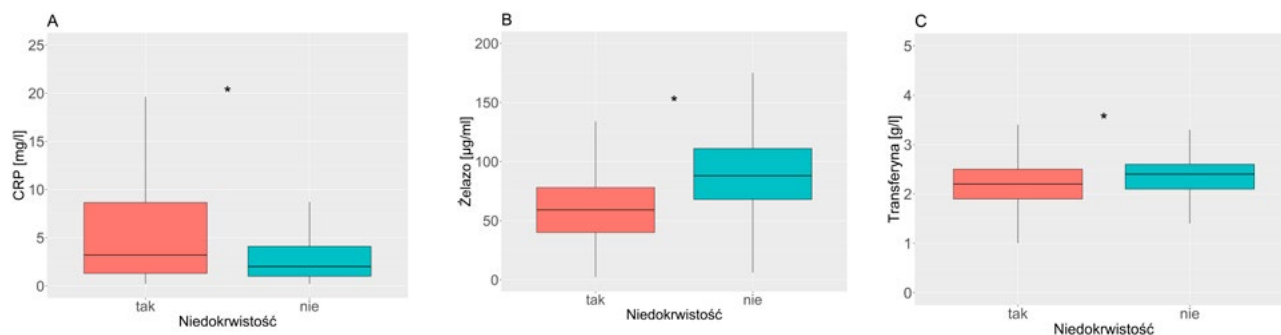
Odchylenia w zakresie wartości MCV stwierdzono u 20,4% kobiet i 29,5% mężczyzn. Znacznie częściej dochodziło do wzrostu wartości MCV aniżeli do jego obniżenia: makrocytozą obecna była u 19,4% kobiet i 28,5% mężczyzn, natomiast mikrocytoza jedynie u 1% kobiet i 1% mężczyzn, przy czym zmiany obserwowano niezależnie od tego, czy współistniała niedokrwistość, czy też nie. Podwyższone stężenie CRP występowało u większości osób z makrocytozą (74,0%) oraz mikrocytozą (83,6%). (tab. IV).

Tabela III. Częstość występowania niedokrwistości w poszczególnych grupach wiekowych populacji PolSenior2.

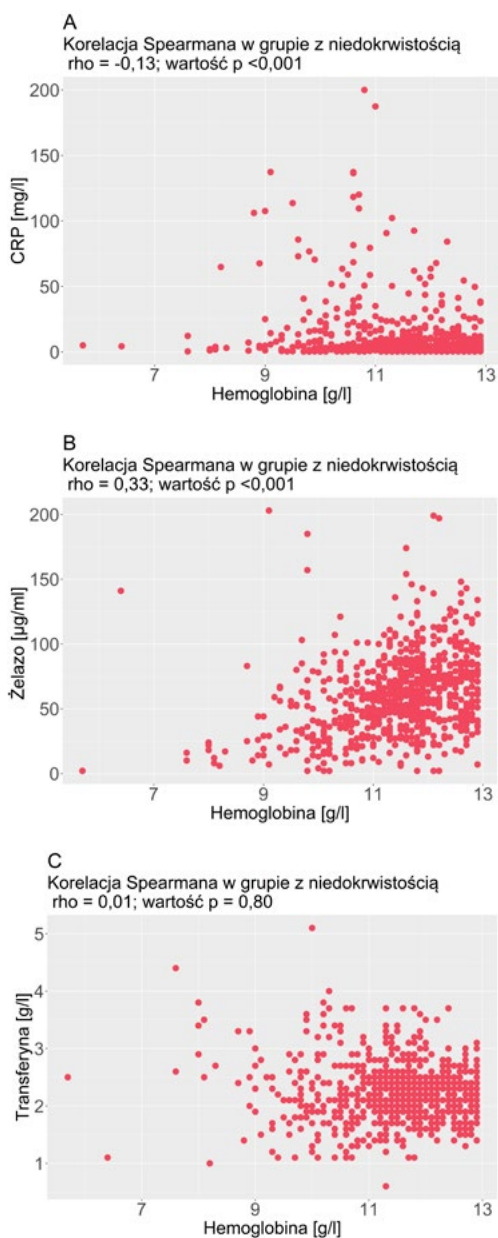
Populacja badana	Grupa wiekowa [lata]			p
	60-69 (N = 2049)	70-79 (N = 1962)	80+ (N = 1976)	
Kobiety	42 (4,0%)	74 (8,1%)	209 (23,1%)	<0,001
Mężczyźni	57 (6,2%)	112 (11,9%)	280 (31,0%)	<0,001
Łącznie	99 (5,0%)	186 (10,1%)	489 (27,0%)	<0,001

Tabela IV. Liczba respondentów z zaburzeniami objętości erytrocytów (wyrażonych jako MCV), w populacji PolSenior2, w zależności od stężenia CRP. W nawiasach podano odsetki osób z makro- i mikrocytozą dla poszczególnych płci oraz całej populacji.

	Kobiety (N = 2857)		Mężczyźni (N = 2766)		Łącznie (N = 5623)	
	Niedokrwistość	Bez niedokrwistości	Niedokrwistość	Bez niedokrwistości	Niedokrwistość	Bez niedokrwistości
MCV > 95 fl	72 (2,5%)	482 (16,9%)	148 (5,4%)	639 (23,1%)	220 (3,9%)	1121 (19,9%)
CRP ≥ 1 mg/l	53	362	115	462	168	824
CRP < 1 mg/l	19	120	33	177	52	297
MCV < 80 fl	14 (0,5%)	13 (0,5%)	22 (0,8%)	6 (0,2%)	36 (0,6%)	19 (0,3%)
CRP ≥ 1 mg/l	11	12	18	5	29	17
CRP < 1 mg/l	3	1	4	1	7	2



Rycina 3. Porównanie stężeń CRP (A), żelaza (B) i transferyny (C) w grupach osób z niedokrwistością i bez niedokrwistości. Poziome linie wskazują odpowiednio na dolny kwartył (Q1), medianę (Q2), oraz górny kwartył (Q3). Początek dolnej linii pionowej oraz koniec górnej linii pionowej wyznaczają obszar danych nieodstających. Asterykiem oznaczono porównania międzygrupowe istotne statystycznie.



Rycina 4. Wykresy korelacji stężenia hemoglobiny ze stężeniem CRP (A), stężeniem żelaza (B) oraz stężeniem transferyny (C).

U pacjentów obu płci z niedokrwistością stężenie CRP było istotnie wyższe w porównaniu do osób z prawidłowym poziomem hemoglobiny (mediana (Q1; Q3): 3,2 mg/l (1,3; 8,6) vs. 2,0 mg/l (1,0; 4,1), $p < 0,001$; ryc. 3A). Stężenie żelaza było istotnie niższe w grupie osób z niedokrwistością (mediana (Q1; Q3): 59 $\mu\text{g/dl}$ (40; 78) vs. 88 $\mu\text{g/dl}$ (68; 111), $p < 0,001$; ryc. 3B). Podobną zależność zaobserwowano w przypadku transferyny, której stężenie było istotnie niższe w przypadku występowania niedokrwistości (mediana (Q1; Q3): 2,2 g/l (1,9; 2,5) vs. 2,4 g/l (2,1; 2,6), $p < 0,001$; ryc. 3C).

Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem hemoglobiny a poziomem CRP w grupie z niedokrwistością (ryc. 4A), natomiast w przypadku stężenia hemoglobiny i stężenia żelaza obecna była dodatnia korelacja (ryc. 4B). Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem hemoglobiny i transferyny (ryc. 4C).

Korelacje pomiędzy stężeniami CRP, żelaza i transferyny a wskaźnikami czerwonych krwinek były istotne statystycznie zarówno w grupie z niedokrwistością, jak i bez niedokrwistości. Wartości współczynników korelacji Spearmana ρ podano w tabeli V.

Wszystkie badane subpopulacje leukocytów oraz płytki krwi korelowały w analizie korelacji Spearmana ze stężeniem CRP (dodatnio). Stężenie żelaza korelowało ujemnie (z wyjątkiem limfocytów). Nie wykazano korelacji tego parametru z liczbą bazofilów. Z transferyną dodatnio korelowała liczba płytek, neutrocytów, limfocytów i bazofilów, a ujemnie – eozynofików. Liczba monocytów nie korelowała istotnie ze stężeniem transferyny. Wartości współczynników korelacji Spearmana ρ podano w tabeli VI.

Tabela V. Analiza korelacji Spearmana pomiędzy stężeniami CRP, żelaza i transferyny a wskaźnikami czerwonych krwinek (MCV, MCHC i MCH).

Parametr biochemiczny	Osoby z niedokrwistością			Osoby bez niedokrwistości		
	MCV	MCHC	MCH	MCV	MCHC	MCH
CRP	-0,084 (p = 0,02)	-0,127*	-0,161*	-0,051*	-0,083*	-0,087*
Żelazo	0,386*	0,294*	0,441*	0,182*	0,171*	0,245*
Transferyna	-0,303*	-0,228*	-0,335*	-0,135*	-0,086*	-0,167*

*wartość p <0,001

Tabela VI. Analiza korelacji Spearmana pomiędzy stężeniami CRP, żelaza i transferyny a płytkami krwi oraz subpopulacjami leukocytów.

Parametr biochemiczny	Płytki krwi (N = 5613)	Neutrocyty (N = 5613)	Limfocyty (N = 5482)	Monocyty (N = 5013)	Eozynofile (N = 4993)	Bazofile (N = 5001)
CRP	0,144*	0,286*	0,047*	0,173 *	0,121*	0,033 (p = 0,02)
Żelazo	-0,091*	-0,163*	0,024 p = 0,07	-0,078*	-0,092*	0,026 (p = 0,064)
Transferyna	0,153*	0,037 (p = 0,009)	0,085*	-0,010 (p = 0,447)	-0,050*	0,075*

*wartość p <0,001

DYSKUSJA

Wiek jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu stanu zapalnego. Analiza danych, zebranych w badaniu PolSenior2, dotyczących zmiany stężenia CRP zachodzącej z wiekiem, potwierdziła wnioski wcześniejszego badania PolSenior. Wykazano w nim, że stężenie CRP zwiększa się wraz z wiekiem w populacji geriatrycznej zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [15]. Również Tang i wsp. wykazali, że stężenie hs-CRP zwiększa się z wiekiem, a wzrost ten jest wyraźny już u osób powyżej 45. roku życia [16]. Istnieje wiele możliwości potwierdzenia istnienia stanu zapalnego za pomocą badań laboratoryjnych wykonywanych z krwi. Wymienić tu można oznaczenie stężenia m.in.: fibrynogenu, ferrytyny, IL-1, IL-6, prokalcytoniny, rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2, INF- γ czy TNF- α [17-22]. Wybór najbardziej odpowiedniego testu, który byłby przeprowadzony w tak dużym badaniu populacyjnym, powinien uwzględniać nie tylko parametry analityczne metody (czułość, swoistość, błąd), lecz także koszt jednostkowy oznaczenia. W badaniu PolSenior, poza CRP, oznaczano stężenia IL-6, które dobrze korelowały ze stężeniami CRP [15]. W badaniu PolSenior2 stan zapalny monitorowano na podstawie oznaczeń stężenia CRP, co zapewnia wystarczającą czułość diagnostyczną przy niskim koszcie wykonania analizy.

Ze względu na potencjalny wpływ na parametry hematologiczne w niniejszym badaniu, poza CRP, analizowaliśmy stężenia transferyny oraz żelaza. Transferyna należy do tzw. ujemnych białek ostrej fazy, których stężenie obniża się w stanach zapalnych [23]. Do tej samej grupy zaliczana jest również albumina, jednak ze względu na szczególnie małą specyficzność hipoalbuminemii w populacji osób starszych, wynikającą m.in. z licznych schorzeń współistniejących oraz częstego stanu niedożywienia, parametr ten nie był przedmiotem przeprowadzanych analiz. Opisane we wstępie patomechanizmy związane ze stanem zapalnym, powin-

ny prowadzić do obniżenia stężenia żelaza oraz transferyny [24]. Przeprowadzone przez nas analizy potwierdziły istnienie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem CRP a poziomem żelaza, które z kolei koreluje dodatnio ze stężeniem transferyny.

Niedokrwistość jest zaburzeniem często rozpoznawanym u osób w wieku podeszłym, a częstość jej występowania znacząco wzrasta z wiekiem, co potwierdzają liczne publikacje oraz dane pochodzące z badania PolSenior oraz PolSenior2 [25-28]. Etiologia niedokrwistości u osób w wieku podeszłym nierzadko jest złożona, a wśród najczęstszych czynników etiologicznych wymieniana jest obecność stanu zapalnego, jak w przypadku niedokrwistości chorób przewlekłych [24, 29]. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że u osób z niedokrwistością istotnie częściej występują zmiany biochemiczne, typowe dla stanu zapalnego. Wykazano istnienie korelacji pomiędzy poziomem hemoglobiny a stężeniem CRP (ujemnej) oraz stężeniem żelaza (dodatniej). Nie udało się wykazać takiej korelacji ze stężeniem transferyny. Jedną z potencjalnych przyczyn braku tej zależności jest fakt, że spadkowi stężenia hemoglobiny sprzyja zarówno obniżenie stężenia ferrytyny (co ma miejsce w obecności stanu zapalnego), jak i jej podwyższenie (w stanie niedoboru żelaza). Ponieważ u części uczestników badania, mających obniżone stężenie hemoglobiny, stwierdzono zwiększony poziom transferyny i jednocześnie niskie stężenie żelaza, mogło to obniżyć moc testu statystycznego badającego korelację. Innym powodem niewykazania korelacji pomiędzy stężeniami hemoglobiny i transferyny może być wąski zakres stężeń transferyny, w którym dokonuje się odczytów pomiarów, dość niska precyzja metody analitycznej i większy błąd całkowity.

Wykazano również, że zmiany stężenia CRP, żelaza i transferyny korelują z odchyleniami w zakresie wskaźników czerwonych krwinek, przy czym zmiany te są większe w grupie osób

z niedokrwistością, w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem hemoglobiny we krwi. Dzieje się tak m.in. dlatego, że wiele czynników etiologicznych niedokrwistości u osób w wieku podeszłym doprowadza do zmian w wielkości erytrocytów oraz zawartości w nich hemoglobiny. Część z tych czynników powoduje niedokrwistości o charakterze makrocytowym (np. niedobory witamin B12 lub kwasu foliowego, większość zespołów mielodysplastycznych, przewlekłe przyjmowanie niektórych leków), inne prowadzą do zaburzeń mikrocytowych (np. niedobór żelaza, niektóre zespoły mielodysplastyczne), a w części etiologii niedokrwistość ma charakter normocytarny i normobarwliwy (np. w przebiegu przewlekłej choroby nerek). Typowo, w niedokrwistości towarzyszącej stanom zapalnym, objętość erytrocytów jest prawidłowa lub zmniejszona, a stężenie i/lub masa hemoglobiny w krwince pozostają niezmienione lub ulegają zmniejszeniu [29, 30]. Biorąc pod uwagę fakt, że większość zaburzeń wielkości erytrocytów stwierdzonych w badanej grupie miała charakter makrocytarny, możliwe jest, że procesy zapalne, szczególnie o małym nasileniu, indukujące nieznaczny wzrost stężenia CRP, mają niewielki wpływ na objętość krwinek czerwonych. Jest również prawdopodobne, że sprzyjający mikrocytozie efekt, związany z podwyższonym poziomem CRP, jest znoszony przez inne czynniki często występujące u osób w podeszłym wieku, którym towarzyszy makrocytoza, np. niedobory witaminy B12 lub kwasu foliowego bądź pierwotne mielodysplazje. Powszechne w wieku podeszłym zaburzenia wchłaniania jelitowego mogą doprowadzać do jednoczesnego niedoboru zarówno żelaza, jak i witamin niezbędnych do prawidłowego krwiotworzenia. Analiza etiologiczna niedokrwistości, dokonana u uczestników projektu PolSenior2, pokazała, że u blisko 60% osób można było zidentyfikować co najmniej 2 różne, potencjalne przyczyny anemii. Należy mieć na uwadze, że analizę tę przeprowadzono, opierając się na wynikach badań laboratoryjnych – nie brano pod uwagę wywiadu chorobowego i stosowanej farmakoterapii [28]. Po uwzględnieniu wszystkich danych klinicznych jeszcze wyższy byłby odsetek osób, u których podejrzewać można by było niedokrwistości wieloczynnikowe, w których przeciwstawne oddziaływania na wielkość erytrocytów i zawartość w nich hemoglobiny wzajemnie by się znosiły.

Rola płytek w procesie zapalnym jest dalece mniej poznana w porównaniu z erytropoezą, jednak przyjmuje się, że jedną z częściej występujących przyczyn nadpłytkowości jest stan zapalny [31]. Niektórzy autorzy przypisują tym krwinkom istotne znaczenie w rozwoju niektórych procesów zapalnych [32].

PIŚMIENNICTWO

1. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation and disease susceptibility. *Cell*. 2015; 160: 816–827.
2. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015; 100: 124–132.
3. Pagani A, Nai A, Silvestri L, et al. Hepcidin and anemia: a tight relationship. *Front Physiol*. 2019; 10: 1–7.
4. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018; 131: 899–910.

W przeprowadzonej przez nas analizie wykazaliśmy, że zarówno stężenie CRP, transferyny, jak i żelaza korelują (dodatnio lub ujemnie) z liczbą płytek. Dla stanów zapalnych typowe jest umiarkowane zwiększenie liczby płytek. Ze względu na szeroki zakres wartości prawidłowych dla tego parametru (przeciętnie $150-400 \times 10^9/l$), można założyć, że u części pacjentów wzrost liczby krwinek płytkowych, spowodowany reakcją zapalną, sięgający nawet 100% i więcej, nie przekroczy górnej granicy zakresu referencyjnego i może pozostać niezauważony, o ile „bazowa” liczba płytek u danego pacjenta była bliska dolnej granicy normy. Możliwe są jednak nadpłytkowości przekraczające $1000 \times 10^9/l$ spowodowane infekcjami, chociaż podkreśla się, że tak wysokie wartości liczby płytek, jeśli nie wynikają z choroby rozrostowej układu krwiotwórczego, częściej mają etiologię wieloczynnikową [32].

WNIOSKI

Przeprowadzone w niniejszej pracy analizy dowodzą, że stan zapalny, nawet „podprogowy”, w istotny sposób wpływa na szeregi parametrów morfologicznych krwi obwodowej, w szczególności na poziom hemoglobiny. Analiza odchyżeń w badaniu morfologicznym krwi obwodowej, uwzględniająca wyniki innych testów biochemicznych, w tym CRP, żelaza czy transferyny, niejednokrotnie może pomóc skierować dalszą diagnostykę zaburzeń hematologicznych „na właściwe tory”, bez konieczności narażania pacjenta na bardziej inwazyjne działania diagnostyczne.

ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Niniejszy artykuł powstał w ramach umowy nr 6/5/4.2/NPZ/2017/1203/1257 na realizację zadania z zakresu zdrowia publicznego w zakresie punktu 4.2 Celu Operacyjnego nr 5, Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2020 pn. „Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem, akronim PolSenior2”.

Badanie PolSenior2 pt. „Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem” zostało sfinansowane w ramach Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020 ze środków otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia.

5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090–2093.
6. Guida C, Altamura S, Klein FA, et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood*. 2015; 125: 2265–2275.
7. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017; 26: 1–9.
8. Dallalio G, Means RT Jr. Effects of oxidative stress on human erythroid colony formation: Modulation by gamma-interferon. *J Lab Clin Med*. 2003; 141: 395–400.



9. Schattner A, Kadi J, Dubin I. Reactive thrombocytosis in acute infectious diseases: prevalence, characteristics and timing. *European Journal of Internal Medicine*. 2019; 63: 42–45.
10. Araneda M, Krishnan V, Hall K, et al. Reactive and clonal thrombocytosis: proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. *South Med J*. 2001; 94: 417–420.
11. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?. *Front Physiol*. 2018; 9: 113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
12. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Semin Immunol*. 2016; 28: 119–128.
13. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013; 56: 131–142.
14. Blanc B., Finch C.A., Hallberg L., et al. Nutritional anaemia. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser*. 1968; 405: 1–40.
15. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing*. 2016; 13: 21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.
16. Tang Y, Liang P, Chen J, et al. The baseline levels and risk factors for high-sensitive C-reactive protein in Chinese healthy population. *Immun Ageing*. 2018; 15: 21. <https://doi.org/10.1186/s12979-018-0126-7>.
17. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020; 98: 131–137.
18. Villar-Hernández R, Latorre I, Mínguez S, et al. Use of IFN- γ and IP-10 detection in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Infect*. 2017; 75: 315–325.
19. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020; 26: 1636–1643.
20. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 43–62.
21. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017; 29: 401–409.
22. Bektas F, Soyuncu S, Gunduz I, et al. The value of procalcitonin, a novel inflammatory marker, in the diagnosis of myocardial infarction and evaluation of acute coronary syndrome patients. *J Emerg Med*. 2011; 41: 524–530.
23. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011; 3: 118–127.
24. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133: 40–50.
25. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004; 104: 2263–2268.
26. Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 271–275.
27. Styszyński A, Chudek J, Mossakowska M, et al. Causes of Anemia in Polish Older Population—Results from the PolSenior Study. *Cells*. 2021; 10: 2167. <https://doi.org/10.3390/cells10082167>.
28. Lewandowski K, Wierucki Ł, Wieczorowska-Tobis K, et al. Ocena wybranych parametrów morfologii krwi. In: Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T, (eds.). *PolSenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości związanej ze zdrowiem*. Wydawnictwo GUMed, Gdańsk. 2021: 699–718.
29. Merchant AA, Roy CN. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br J Haematol*. 2012; 156: 173–185.
30. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobe's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol*. 2013; 20: 222–230.
31. Hongyan Q, Rongjuan C, Bin W, et al. Associations of platelet count with inflammation and response to anti-TNF- α therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 559593. doi: 10.3389/fphar.2020.559593.
32. Craig N, Kubes JP. Platelets in inflammation and infection. *Platelets*. 2015; 26: 286–292.
33. Hsieh RW, Ravindran A, Hook CC, et al. Etiologies of extreme thrombocytosis: a contemporary series. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1542–1550.