

## **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ АНТИГЕНАМИ ЭРИТРОЦИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

*Хромова Елена Александровна*

*канд. биол. наук, зав. лаборатории отделения переливания крови, Окружная*

*клиническая больница,*

*РФ, г. Ханты-Мансийск*

*E-mail: [el-hrom@mail.ru](mailto:el-hrom@mail.ru)*

## **PREVENTION OF ALLOIMMUNIZATION BY ANTIGENS OF ERYTHROCYTES IN ONCOLOGIC PATIENTS**

*Elena Khromova*

*candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Blood Transfusion Unit,*

*Territorial Clinical Hospital,*

*Russia, Khanty-Mansiysk*

### **АННОТАЦИЯ**

В статье представлены данные по распределению групповых антигенов систем крови АВО и Rhesus, рассчитан уровень аллоиммунизации эритроцитарными антигенами у пациентов с онкологическими заболеваниями и населения г. Ханты-Мансийска в сравнении с таковыми по другим регионам страны. Особое внимание уделено проведению индивидуального подбора как мере предупреждения аллосенсибилизации у больных с онкопатологией. Полученные данные необходимы при планировании запасов гемотрансфузионных сред и формировании приоритетных групп при заготовке крови для Онкологического центра г. Ханты-Мансийска.

### **ABSTRACT**

In the article data on the distribution of group antigens of hemic systems ABO and Rhesus is presented; the level of alloimmunization by erythrocyte antigens in oncologic patients and the population of Khanty-Mansiysk is calculated in comparison with those in other regions of the country. Particular attention is paid to carrying out individual selection as a measure of prevention of allosensitization in patients with oncopathology. Obtained data is necessary for planning stocks of hemotransfusion environment and formation of priority groups during blood banking for the Cancer Center in Khanty-Mansiysk.

**Ключевые слова:** онкологические больные, антигены эритроцитов, аллоиммунизация.

**Keywords:** oncologic patients; erythrocyte antigens; alloimmunization.

**Введение.** Трансфузионно-инфузионная терапия является важным компонентом лечения большинства онкологических заболеваний. Сложность трансфузиологического обеспечения онкологических больных связана с массивными интраоперационными кровопотерями, с развитием при лечении химиопрепаратами синдрома миелосупрессии, со сниженными резервами жизненно важных органов ввиду тяжести основного или сопутствующего заболевания. Такие состояния требуют адекватной заместительной гемокомпонентной терапии. Гемотрансфузии при этом проводятся систематически, в относительно высоких дозах и используются компоненты крови разного качества, полученные от большого количества доноров. Вследствие массивной гемокомпонентной терапии, которая производит на организм реципиента сильное иммунологическое воздействие, у онкологических больных повышен риск формирования аллоиммунизации, которая приводит к развитию гемотрансфузионных реакций и осложнений и снижению эффективности гемотрансфузий, что, в свою очередь, увеличивает потребность в компонентах крови. Основное искусство онколога заключается в грамотном подходе к проведению каждой гемотрансфузии, а специалистов Службы крови — в обеспечении иммунологической безопасности гемотрансфузионных сред с использованием современных технологий [9, с. 49—80; 11, с. 35—41].

Важным звеном в цепи мероприятий по предупреждению аллосенсибилизации у данной категории больных является проведение индивидуального подбора эритроцитсодержащих сред. Индивидуальный подбор предусматривает обязательное проведение скрининга антиэритроцитарных антител у реципиентов с подбором совместимых по антигенам А и В системы АВО и Rho(D)-принадлежности эритроцитов в

непрямом антиглобулиновом тесте [1, с. 10—28; 13, с. 41—44]. Но так как наличие анемического синдрома у онкологических больных диктует необходимость повторных частых гемотрансфузий, в отделении переливания крови окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска осуществляется подбор эритроцитсодержащих сред, идентичных по 10 антигенам трансфузионнозначимых систем крови АВО, Rhesus, Kell-Chellano, антигена С<sup>w</sup>, с выявлением аллоантиэритроцитарных антител с 3-х клеточной панелью стандартных эритроцитов и тестированием сыворотки реципиента донорскими эритроцитами в непрямом антиглобулиновом тесте в гелевой технологии.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служили 211 образцов крови больных Окружного онкологического центра г. Ханты-Мансийска, поступившие в клиничко-иммуногематологическую лабораторию отделения переливания крови для проведения индивидуального подбора эритроцитсодержащих сред за 2012—2014 гг., 22130 образцов крови жителей г. Ханты-Мансийска, 2160 образцов крови доноров г. Ханты-Мансийска. При проведении работы были применены общепринятые методы лабораторной диагностики [1, с. 174—184]. Установление фенотипической структуры исследуемых эритроцитов с выявлением антигенов системы АВО, Rhesus, Kell-Chellano и антигена С<sup>w</sup> проводили методом прямой гемагглютинации на плоскости при помощи моноклональных реагентов (цоликлонов ООО «Гематолог», г. Москва, антитоксина ImuMed, Германия) и стандартных эритроцитов (ООО «Медиклон», г. Санкт-Петербург), с использованием диагностических ID-карт типизирующей диагностической системы BioRad (Франция); выявление антиэритроцитарных антител проводили в непрямом антиглобулиновом тесте с использованием гелевой технологии BioRad (Франция). Индекс сенсibilизации (ИС) рассчитывали по формуле:  $n/N \times 100 \%$ , где n — число сенсibilизированных лиц, N — общее количество обследованных на антиэритроцитарные антитела [6, с. 69; 8, с. 18—23]. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики.

**Результаты и обсуждение.** Специальный подбор крови осуществлен 211 онкологическим больным, из которых наиболее многочисленной представлена группа онкологических больных с заболеваниями желудка, поджелудочной железы, пищевода — 68 человек, с колоректальным раком — 57 пациентов, 28 онкогематологических больных, с заболеваниями почек и мочевого пузыря — 25 человек, легких — 11 человек, шейки матки — 8, печени — 4, предстательной железы — 4, полости рта — 3, молочной железы — 1, яичников — 1, с меланомой — 1 больной. Среди них 120 мужчин (57 %) и 91 женщина (43 %).

С целью планирования запасов гемотрансфузионных сред и формирования приоритетных групп при заготовке крови определен интерес для Службы крови представляют данные по распределению групповых факторов крови по системам АВО и Rhesus у пациентов с онкологическими заболеваниями. Сравнительный анализ провели с данными по частоте встречаемости групповых антигенов систем АВО и Rhesus среди жителей г. Ханты-Мансийска (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Распределение групповых антигенов систем АВО, Rhesus, Kell, C<sup>w</sup> среди онкологических больных**

Группы крови	Частота встречаемости, в %	
	Онкологические больные (n=211)	Жители г. Ханты-Мансийска (n=22130)
0(I)	32,2±0,2*	35,8±0,1
A(II)	37,4±0,2*	33,0±0,1
B(III)	23,2±0,3	22,5±0,1
AB(IV)	7,1±0,2*	8,7±0,1
Rhesus+	88,7±0,3	82,5±0,1
Rhesus-	11,3±0,2*	17,5±0,1
Kell+	6,6±0,3	6,3±0,1
Kell-	93,4±0,2	93,7±0,1
Cw+	4,3±0,3	3,6±0,1
Cw-	95,7±0,2	96,4±0,1

*Примечание: \*— различие между сравниваемыми группами достоверно на уровне значимости  $p < 0,05$*

В распределении фенотипов системы АВО у онкологических больных наблюдается выраженное увеличение встречаемости группы крови А(II). Среди

жителей г. Ханты-Мансийска самой распространенной группой крови является O(I). Отмеченная сцепленность антигенного фактора A с онкологическими заболеваниями (раком желудка, поджелудочной железы, яичника, матки) согласуется с результатами исследований других авторов [12, с. 310—327]. Соотношение Rho(D)-положительных и Rho(D)-отрицательных лиц у обеих сравниваемых групп характерно для европеоидов: Rhesus+ > Rhesus-.

Сходная частота встречаемости O(I), B(III) и AB(IV) групп крови у онкологических больных и жителей г. Ханты-Мансийска, а также меньшая распространенность резус-отрицательных лиц среди онкобольных позволяет рационально использовать донорские ресурсы. Но при формировании «дежурного» запаса гемотрансфузионных сред приоритетной должна быть заготовка A(II) группы крови, что может быть решено, в силу более низкой частоты встречаемости данного фенотипа среди жителей г. Ханты-Мансийска, за счет регулярного вызова на кроводачу доноров с группой крови A(II).

подавляющее большинство онкологических заболеваний требует адекватного инфузионно-трансфузиологического обеспечения, без которого нельзя гарантировать эффективность проводимой терапии. Дозы, интервалы между трансфузиями, общий их объем, необходимый для купирования анемии, определяются лечащим врачом индивидуально в зависимости от степени выраженности анемии, ее клинических признаков, реакции реципиента на гемотрансфузии, темпы прироста гемоглобина и эритроцитов. Все гемотрансфузии в онкологическом центре осуществляются только с учетом антигенного состава эритроцитов.

За 2012—2014 гг. для 211 больных онкологического центра было проведено 453 специальных подборов. В среднем одному пациенту осуществлено 2—3 подбора. При этом было подобрано 1132 образца донорской крови. В среднем одному больному переливается до 5 доз эритроцитсодержащих сред. Известно, что одна гемотрансфузия сенсibiliзирует больного на 10 %, а все последующие кратно увеличивают риск сенсibiliзации по различным антигенам. Совершенно очевидно, что у

данной категории больных при гемотрансфузиях необходимо учитывать высокий риск развития иммунного конфликта по антигенам эритроцитов, что, соответственно, увеличивает вероятность гемотрансфузионных осложнений [4, с. 21—25; 5, с. 5—8].

Для определения риска посттрансфузионных осложнений провели расчет индекса сенсibilизации (ИС) в группе онкологических больных и жителей г. Ханты-Мансийска. При использовании гелевой технологии в обследуемой группе больных с антителами выявлено 13 человек, ИС составил 6,2 %, что, более чем в 10 раз, выше уровня сенсibilизации у доноров гемокомпонентов г. Ханты-Мансийска. При исследовании сенсibilизационного фона доноров г. Ханты-Мансийска, провели сравнительный анализ индекса сенсibilизации в других регионах страны (табл. 2). ИС по г. Ханты-Мансийску среди доноров составляет 0,5 %, в Нижневартовске — 0,6 %, в Среднем Урале — 0,6 %, в Москве — 0,2 % [3, с. 5—6; 7, с. 98—111; 10, с. 7—8].

Частота аллоиммунизации доноров разных регионов ниже, чем больных. Индекс сенсibilизации у пациентов с онкопатологией г. Ханты-Мансийска наиболее высок. Несмотря на то, что данным пациентам гемотрансфузии проводятся на фоне десенсibilизирующей терапии, введения гормонов, наблюдается повышенная аллоиммунизация, обусловленная высокой гемотрансфузионной активностью онкологического центра.

**Таблица 2.**

**Индекс сенсibilизации у онкологических больных г. Ханты-Мансийска**

Город	Контингент	Всего исследовано	Число лиц с антителами	ИС в %	Автор
Москва	доноры	90021	152	0,2	Донсков и др. [7]
Москва	больные, направленные для индивидуального подбора крови	4282	252	5,8	Башлай [2]
Тверь	беременные	1194	4	0,3	Успенская [7]
Первоуральск	доноры	25565	159	0,5	Скудицкий [10]
Первоуральск	больные	12000	252	4,2	Скудицкий [10]
Нижневартовск	доноры	8182	48	0,6	Веснина

					и др. [3]
Ханты-Мансийск	доноры	2160	11	0,5	По собств. данным
Ханты-Мансийск	онкобольные, направленные для индивидуального подбора крови	211	13	6,2	По собств. данным

Обращает внимание неодинаковая частота распределения антиэритроцитарных антител в различных территориальных регионах: в Москве ИС значительно ниже, чем в северных регионах.

Можно предположить, что высокая аллоиммунизация населения северного региона (0,5—0,6 % в сравнении с 0,2 % в центральных районах России) обусловлена следующими причинами:

1) как многие города Севера, население гг. Ханты-Мансийска, Нижневартовска, Первоуральска представляет собой достаточно полиморфную по национальному признаку популяцию с высокой степенью генетического разнообразия, что приводит к возрастанию числа гетероспецифических беременностей и гемотрансфузий;

2) отсутствие в других регионах России, откуда поступают больные в Окружной онкологический центр г. Ханты-Мансийск, проведения скрининга антиэритроцитарных антител перед каждой гемотрансфузией и переливание крови только по групповым антигенам и D-фактору без учета других иммуногенных антигенов;

3) высокая степень выявляемости антител в северных городах связана с достаточно хорошей оснащенностью лабораторной службы современными технологиями и использованием для скрининга антител высокочувствительного гелевого теста.

Какие антигены наиболее опасны в трансфузионном отношении показывает шкала иммуногенности эритроцитарных антигенов. Среди сенсibilизированных онкологических больных эти антигены распределились в следующем порядке: D (2,8 %) > E (1,4 %) > Le<sup>a</sup> (0,9 %) > Kell (0,5 %) = C<sup>w</sup> (0,5 %).

Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов эритроцитов по данным других авторов следующая:  $D > Kell(c) > E (C^w) > e > C > др.$  [7, с. 98—111].

Высокая иммуногенность D-фактора согласуется со среднестатистическими данными по России. Сниженная выявляемость антител к антигену Kell (0,5 %) явилась следствием изъятия в отделении переливания крови более десяти лет всех Kell-положительных образцов донорской крови из эритроцитсодержащих сред. Следует отметить высокое значение минорного антигена  $rh^*(E)$ , как источника аллоиммунизации у онкологических больных. Обнаруженная нами распространенность антител к антигену  $Le^a$  системы Левис (0,9 %) среди исследуемой группы пациентов, по-видимому, связана с тем, что антигены этой системы по данным литературы экспрессируются многими злокачественными новообразованиями человека, и при генетическом отсутствии этих антигенов к ним вырабатываются антитела. Присутствие в шкале иммуногенности антител к факторам Kell и  $C^w$  указывает на трансфузионную опасность данных антигенов и необходимость учитывать их при выдаче эритроцитсодержащих сред.

Данные шкалы приоритетов трансфузионнозначимых антигенов необходимо учитывать при дефиците образцов крови с необходимым для реципиента фенотипом, когда принятие решения об использовании эритроцитов того или иного фенотипа зависит от запасов трансфузионных сред в данный момент.

#### **Выводы:**

1. Высокий уровень аллосенсибилизации среди онкологических больных (6,2 %) диктует необходимость все гемотрансфузии проводить только по специальному подбору, т. е. подбору эритроцитсодержащих сред с обязательным учетом фенотипов крови донора и реципиента по 10 антигенам трансфузионнозначимых систем крови, проведением мониторинга аллоантиэритроцитарных антител у реципиентов перед каждой

гемотрансфузией и проб на совместимость в непрямой пробе Кумбса в гелевом тесте, как наиболее чувствительном.

2. Планирование запасов гемотрансфузионных сред и формирование приоритетных групп при заготовке крови для удовлетворения потребностей онкологического центра ОКБ г. Ханты-Мансийска в гемокомпонентах необходимо проводить с учетом распределения групповых факторов крови по системам ABO и Rhesus среди онкологических больных.

### **Список литературы:**

1. Башлай А.Г., Донсков С.И. сост. Иммуносерология (нормативные документы), Москва, 1998. — 196 с.
2. Башлай А.Г., Донсков С.И., Мусатова В.С., Пискунова Т.М. и др. Частота аллоиммунизации к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов. В кн.: Трансфузиология и служба крови. Тез. конф. 17—19 ноября 1998 г. Москва, 1998, С. 61.
3. Веснина Н.В., Новицкий В.В. и др. Сенсibilизация населения по антигенам системы Резус в северном регионе. // Вестник службы крови России. 2005. № 3, сентябрь. С. 5—6.
4. Герасимова Н.Д., Мороков В.А. Аллосенсibilизация к эритроцитарным антигенам среди онкологических и онкогематологических больных. // Вестник службы крови России. 2002. № 3, сентябрь. С. 21—25.
5. Донсков С.И. Обеспечение иммунологической безопасности переливания эритроцитов (итоги работы службы крови за 10 лет и перспективы на следующие 10 лет) // Вестник службы крови России. — 2007. — № 1. — С. 5—8.
6. Донсков С.И., Башлай А.Г., Червяков В.И. Сенсibilизация населения к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов. // Тез. конф. «Трансфузиология и служба крови». С-Петербург. 1998. С. 69.

7. Донсков С.И., Мороков В.А. Дубинкин И.В. Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместимости. Руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. Москва, 2008. — С. 98—111.
8. Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов глобальный популяционный процесс // Вестник службы крови России. — 2001. — № 3. — С. 18—23.
9. Ломидзе С.В. Интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных, перенесших массивную интраоперационную кровопотерю: дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 126 с.
10. Скудицкий А.Е. Некоторые аспекты антиэритроцитарной аллоиммунизации доноров. // Вестник службы крови России. 2005. № 3, сентябрь. С. 7—8.
11. Феофанова А.В., Волкова О.Я. Изучение частоты аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов доноров и онкологических пациентов // Вестник службы крови России. — М., 2010. — К. 2. — С. 35—41.
12. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. — М., 1990. — Т. 2. — С. 378. 310 — 327 с.
13. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. С-Петербург. 2000. С. 41—44.