

О.А. Быстрых, Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРЕЛИВАНИЯ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

*ФГБУ Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
Минздрава РФ, 117997, Москва*

### RECENT PRINCIPLES OF ERYTHROCYTES-CONTAINING DONOR BLOOD COMPONENTS TRANSFUSION

*Bystrykh O.A., Feodorova T.A., Strelnikova E.V.*

*Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997, Moscow, Russia*

Проблема безопасности гемотрансфузионной терапии компонентами донорской крови достаточно актуальна в настоящее время во всех областях клинической медицины, так как потребность в них возрастает с каждым годом. Осложнения после гемотрансфузий развиваются в учреждениях любого ранга и зависят от объема переливаемых компонентов крови, квалификации специалистов по трансфузиологии и соблюдения действующих инструкций по применению компонентов крови [1, 2].

Частота посттрансфузионных осложнений (ПТО), по данным разных авторов, на современном этапе составляет в среднем 10%, из которых на иммуноопосредованный тип осложнений приходится 88,8% [3]. Иммуноопосредованные осложнения развиваются вследствие реакции антиген—антитело с цитотоксическим эффектом для эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также повреждения органов и тканей реципиента из-за системно-воспалительного синдрома.

Осложнения иммуноопосредованного типа у реципиентов проявляются гемолитическими реакциями, иммуносенсибилизацией минорными антигенами эритроцитов, реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ), анафилактическими, аллергическими реакциями и др. Наиболее частыми причинами реакций является несовместимость донора и реципиента по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов, наличие антилейкоцитарных антител, чужеродных белков и лейкоцитов в компонентах донорской крови.

Современные технологии заготовки и применения эритроцитсодержащих компонентов крови позволяют редуцировать до 99,8% лейкоцитов. Это практически исключает осложнения, связанные с наличием лейкоцитов в донорской крови при переливании эритроцитсодержащих сред. В настоящее время опасность гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови представляет несовместимость донора и реципиента по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов. Так, несовместимость эритроцитов по системе АВ0, которая является причиной острого гемолиза регистрируется с частотой 1:6000 случаев трансфузий, из которых 1:100 000 с летальным исходом. Несовместимость по минорным антигенам эритроцитов системы Rhesus, Kell, MNS, Levis, Daffy, Kidd, Luteran и др. вызывает иммуносенсибилизацию — образование антиэритроцитарных антител у 3,18% реципиентов после гемотрансфузий [3, 4].

Современные иммуногематологические знания о свойствах групп крови и возможности лабораторной диагностики позволяют с высокой точностью установить фенотипический состав трансфузионно опасных антигенов эритроцитов реципиента, тем не менее осложнения иммуноопосредованного типа в виде гемолитических реакции вследствие АВ0-несовместимости эритроцитов развиваются в 100 раз чаще, чем заражение гемотрансфузионными инфекциями [5].

Анализ ошибок определения фенотипа эритроцитов по системе АВ0 показал, что, как правило, они обусловлены человеческим фактором и качеством используемых диагностических реагентов. В Центральной лаборатории Франции, обслуживающей 35 региональных госпиталей, из 407 769 образцов крови расхождения по АВ0-антигенам выявлены в 118. Большинство расхождений стали результатом неправильной маркировки пробирок [6]. Вторым и самым частым фактором являлись ошибки при идентификации образца крови. В США в 2005—2009 г. на 59 373 фенотипированных эритроцита обнаружено 26 случаев несовпадений типа крови в пробирке с кровью пациента, что стало причиной АВ0-несовместимых трансфузий компонентов крови. В США в 2005—2010 г. зафиксировано 307 летальных исходов связанных с АВ0-несовместимостью [7, 8]. В Японии ошибки определения АВ0-фенотипа были обнаружены при идентификации образцов крови в лаборатории, которые также стали причинами гемолитических реакций у пациентов [9]. Для снижения числа ошибок в США с 2006 г. все исследования фенотипа эритроцитов по системе АВ0 и пробы на совместимость эритроцитсодержащих компонентов крови донор—реципиент проводят в присутствии двух сотрудников, а с 2009 г. введено требование отбора второго независимого образца крови для определения АВ0-фенотипа эритроцитов реципиента [10].

В России данные по несовместимым трансфузиям отсутствуют, что может быть связано с обязательным проведением тройного контроля принадлежности реципиента по системе АВ0 перед гемотрансфузионной терапией или недостаточными статистическими данными по посттрансфузионным осложнениям у пациентов.

По результатам Национального медицинского хирургического центра им Н.И. Пирогова установлено, что частота ошибок при первичном определении АВ0-фенотипа колеблется от 0,41 до 1,16%. Чаще всего неверно определяют АВ (IV) группу — в 4,6 раза чаще, чем другие фенотипы, и трактуют ее как В (III). В России согласно приказу № 363 и ГОСТ Р 53420—2009, АВ0-фенотип определяется трижды: при поступлении в стационар, в иммуносерологической лаборатории и прикроватной пробе перед гемотрансфузией эритроцитсодержащих сред. Выполнение этих требований снижает на 93% риск несовместимости по системе АВ0 у реципиента и донора при переливании компонентов крови и является эффективной системой контроля АВ0-совместимости донора и реципиента [11].

Актуальной проблемой гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащих компонентов крови стала также иммуносенсибилизация минорными антигенами эритроцитов у реципиентов, причиной которой является гемотрансфузия без подбора фенотипа эритроцитсодержащего компонента крови по минорным антигенам эритроцитов.

Современная иммуногематология располагает данными о 328 антигенах на эритроцитах из 30 генетически различных систем. Полный антигенный состав является фенотипом эритроцита реципиента, индивидуально совместимая пара донор—ре-

#### Информация для контакта

Быстрых Оксана Анатольевна (Bystrykh Oxana Anatolievna),  
e-mail: ksana.77@inbox.ru

Таблица 1

**Частота развития иммуносенсибилизации у больных после первичной гемотрансфузии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови**

Показатель	Мужчины	Женщины	Женщины ≤ 45 лет	Всего
Количество пациентов	1929 (64%)	1037 (36%)	510	3002
Возраст пациентов, лет	44—70	56—74	15—37	—
Образование антиэритроцитарных антител	36 (65%)	18 (35%)	7	54
Частота иммуносенсибилизации, %	1,9%	1,7%	1,4%	1,8%

ципиент по всем антигенным системам эритроцитов встречается с частотой более 1: 11 000 000 образцов крови, но при этом трансфузионно-опасными антигенами эритроцитов, помимо системы АВ0, являются антигены систем Rhesus, Kell, MNS, Levis, Daffy, Kidd, Luteran. Опасность их заключается в высоком риске иммуносенсибилизации после гемотрансфузий без учета фенотипа к минорным антигенам эритроцитов, особенно это касается антигенов систем Rhesus и Kell. Антиэритроцитарные антитела при несовместимых гемотрансфузиях по минорным антигенам эритроцитов появляются в среднем на 14—21-й день и позже после переливания эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. В среднем у реципиентов после первичной трансфузии они составляют 3,18%. Гемолитические реакции при контакте с несовместимыми антигенами у реципиентов с иммуносенсибилизацией по минорным антигенам эритроцитов чаще имеют отсроченный характер и проявляются после гемотрансфузии от нескольких часов до нескольких месяцев, и обычно протекают менее тяжело, чем несовместимость по системе АВ0. Клиническими симптомами гемолитических реакций по причине несовместимости по минорным антигенам у сенсibilизированных реципиентов являются снижение гемоглобина, гематокрита, повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции, свободного гемоглобина в плазме реципиента, встречаются они с частотой 1:2500 трансфузий [12].

Частота иммуносенсибилизации по минорным антигенам населения России составляет 1—1,5% без гемотрансфузионной терапии в анамнезе, среди них женщин детородного возраста 80,4 %, мужчин 19,4%. У лиц, имеющих в анамнезе гемотрансфузии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови, частота иммуносенсибилизации увеличивается до 5,8% [13].

Департаментом клинической эпидемиологии Нидерландов проведено исследование частоты развития иммуносенсибилизации у реципиентов после гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащих сред в медицинском центре Лейдена [14]. В результате исследования выявлено, что при переливании эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, совмещенной по фенотипу системы АВ0 и D-антигену, без учета всех антигенов систем Rhesus (C, c, Sw, E, e) и Kell, частота первичной иммуносенсибилизации составляла от 1,4 до 1,9%. Также была выявлена зависимость от возраста и пола реципиентов. У мужчин частота сенсibilизации после гемотрансфузионной терапии выше, чем у женщин приблизительно одинакового возраста — от 44 до 74 лет. У молодых женщин в возрасте от 15 до 37 лет образование антиэритроцитарных антител ниже, чем у женщин, более старшего возраста [14]. Данные приведены в табл. 1, 2.

По специфичности антиэритроцитарных антител в большем проценте случаев иммуносенсибилизация, образование антител у реципиентов после гемотрансфузии развивалась к антигену E системы Rhesus, антигенам Kell и Jka.

По данным исследований частоты и специфичности антиэритроцитарных антител в России шкала приоритета трансфузионно-опасных антигенов эритроцитов, вызывающих иммуносенсибилизацию, представляется в следующем порядке:  $D \geq K \geq c \geq E \geq C \geq Fy^a$  [13]. Отмечено, что образование антиэритроцитарных антител к антигенам эритроцитов зависит от количества антигенных детерминант (количества антигена) на эритроцитах и иммунореактивности организма реципиента.

Для снижения риска ПТО иммуноопосредованного типа у реципиентов необходимо учитывать совместимость не только по антигенам системы АВ0, но и обязательно по антигенам системы Rhesus и Kell. Это позволит снизить риск иммуносенсибилизации и исключить гемолитические реакции у реципиентов, которые имеют в наличии антиэритроцитарные антитела по этим антигенам.

Достаточно важным исследованием для безопасной гемотрансфузии эритроцитсодержащих сред является скрининг антиэритроцитарных антител в непрямом антиглобулиновом тесте. Это исследование дает возможность судить о наличии или отсутствии антиэритроцитарных антител у реципиента по 30 антигенным системам эритроцитов — иммуносенсибилизации пациента. Это исследование предупреждает о возможности развития гемолитических реакций при трансфузии

эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. В современных клиниках этот тест выполняется с помощью гелевых технологий в микропробирках и имеет высокую степень чувствительности [15]. Данное исследование должно в обязательном порядке входить в обследование пациентов, которым в перспективе лечебного процесса возможно или планируется переливание компонентов донорской крови, это, как правило, хирургические, акушерские, гематологические больные, больные в критических и неотложных состояниях. К сожалению, в клинической практике далеко не везде выявляют антиэритроцитарные антитела у реципиентов, руководствуясь недостаточностью подбора эритроцитсодержащих компонентов донорской крови по фенотипам систем эритроцитов АВ0, Rhesus и Kell, однако, как было отмечено выше, трансфузионно-опасные антигены эритроцитов имеют более широкий антигенный репертуар и не ограничиваются системами АВ0, Rhesus и Kell. Выявление антиэритроцитарных антител дает возможность врачу определить тактику гемотрансфузионной терапии. В случаях иммуносенсибилизации пациента эритроцитсодержащие компоненты донорской крови подбирают с помощью непрямой пробы Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест), индивидуальный подбор донор—реципиент — высокочувствительной метод определения индивидуальной совместимости эритроцитсодержащего компонента крови донора и реципиента. Индивидуальное совмещение по трансфузионно-опасным антигенам эритроцитов в тесте пара донор—реципиент позволяет исключить риск посттрансфузионных гемолитических осложнений и безопасно провести трансфузию эритроцитсодержащих компонентов крови.

Таблица 2

**Принадлежность выявленных антиэритроцитарных антител к антигенам эритроцитов, у реципиентов после гемотрансфузий эритроцитсодержащими средами [14]**

Антигены эритроцитов	Имуносенсибилизация у мужчин (n = 1929)	У женщин (n = 1037)	У женщин ≤ 45 лет (n = 510)	Итого (n = 2966)
E	17	10	4	27
Jka	4	2	1	6
K	10	5	0	15
Sw	4	1	0	5
M	3	1	0	4
C	1	1	0	2
c	1	1	0	1
S	0	1	0	1
Fya	2	0	0	2
Lea	2	0	0	2
e	2	0	0	2
Lua	1	0	0	1
Kpa	1	0	0	1
Всего ...	47	22	9	69

## Заключение

С целью профилактики риска иммуноопосредованных осложнений и проведения безопасной гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови врач должен выполнять установленный порядок обследования реципиента: 3-кратное определения фенотипа по системе ABO, контроль за выполнением полного иммуносерологического обследования фенотипа эритроцитов по системам ABO, Rhesus и Kell, а также обязательный скрининг антиэритроцитарных антител.

Исходя из этого, подбор эритроцитсодержащего компонента донорской крови необходимо проводить с соблюдением основных принципов современной трансфузионной терапии: эритроцитсодержащий компонент донорской крови должен быть идентичен по фенотипу эритроцитов системы ABO и совмещен по отсутствующим антигенам систем Rhesus и Kell у реципиента. У пациентов с выявленными антиэритроцитарными антителами эритроцитсодержащий компонент крови в обязательном порядке следует подбирать индивидуально, с помощью перекрестной реакции на совместимость донор—реципиент в непрямой пробе Кумбса или непрямого антиглобулинового теста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 25 ноября 2002 г. N 363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови". М.; 2002.
2. ГОСТ Р 53420—2009. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению донорской крови и ее компонентов. М.; 2009.
3. *Козиниц Г.И.*, ред. Практическая трансфузиология. М.: Практическая медицина; 2005.
4. *Marino P.L.* Интенсивная терапия: Пер. с англ. под ред. А.И. Мартынова. М.: ГЭОТАР Медицина; 1999.
5. *Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В.* и др. Предпосылка к посттрансфузионному осложнению. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010; 5(1): 84—8.
6. *Chiaroni J., Legrand D., Dettori I., Ferrera V.* Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals. *Transfusion*. 2004; 44(6): 860—4.
7. *Ansari S., Szallasi A.* Wrong blood in tube: solutions for a persistent problem. *Vox Sang*. 2011; 100(3): 298—302.
8. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010 //http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safety
9. *Fujii Y., Shibata Y., Miyata S.* et al. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang*. 2009; 97(3): 240—6.
10. *Daurat G.* Yes, we should keep ABO agglutination test within bedside transfusion checks. *Transfus. Clin. Biol.* 2008; 15(5): 322—6.
11. *Губанова М.Н., Копченко Т.Г., Жибурт Е.Б.* Анализ ошибок при переливании крови, несовместимой по фенотипу ABO. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010; 169(2): 61—3.
12. *Мунеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии: Руководство для врачей. Санкт-Петербург; 2004.
13. *Донсков С.И., Морочков В.А.* Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии. М.: ИП Скороходов В.А.; 2011.
14. *Zalpur S., Zwaginga J.J., le Cessie S., Elshuis J., Schonewille H., van der Bom G.G.* Vox Sang. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blod-cell transfusions. 2012; 183(2): 144—50.
15. *Жибурт Е.Б., Попова В.И., Иванова И.В., Рейзман П.В.* Скрининг антиэритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. *Трансфузиология*. 2004; 5(4): 72—9.

## REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 25, 2002 N 363 "On approval of the Instruction for the use of blood components" (in Russian).
2. GOST R 53420—2009. Guidance for the use of human blood and blood components (in Russian).
3. *Kozinets G.I.* Practical Transfusiology edited. M: Practical Medicine; 2005. (in Russian).
4. *Marino P.L.* Intensive care: Translated from English. Edited by acad. RAMS Martynov A.I. M.: GEOTAR Medicine; 1999 (in Russian).
5. *Zhiburt E.B., Shestakov E.B., Karavaev A.V.* et el. The prerequisites for post-transfusion complications. *Journal of the National Medical and Surgical Center of the N. I. Pirogov*. 2010. 5(1): 84—8 (in Russian).
6. *Chiaroni J., Legrand D., Dettori I., Ferrera V.* Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals. *Transfusion*. 2004; 44(6): 860—4.
7. *Szallasi A.* Wrong blood in tube: solutions for a persistent problem. *Vox Sang*. 2011; 100(3): 298—302.
8. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010 //http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safety
9. *Fujii Y., Shibata Y., Miyata S.* et al. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang*. 2009; 97(3): 240—6.
10. *Daurat G.* Yes, we should keep ABO agglutination test within bedside transfusion checks. *Transfus. Clin. Biol.* 2008; 15(5): 322—6.
11. *Gubanova M.N., Kopchenko T.G., Zhiburt E.B.* Error analysis of an incompatible transfusion for ABO phenotype. *Journal of the National Medical and Surgical Center of the N.I. Pirogov*. 2010; 169(2): 61—3 (in Russian).
12. *Mineeva N.V.* Blood groups. Fundamentals of immunohematology. Guide for physicians 2004: (in Russian).
13. *Donskoff S.I., Morokov V.A.* Blood groups. Guidance of immunoserology. M. SP Skorohodov V.A.; 2011. (in Russian).
14. *Zalpur S., Zwaginga J.J., le Cessie S., Elshuis J., Schonewille H., van der Bom G.G.* Vox Sang. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blod-cell transfusions. 2012; 183(2): 144—50.
15. *Zhiburt E.B., Popova V.I., Ivanova I., Reisman P.* Skrinning of antierythrocyte antibodies and other practical issues of immunoserology. *Transfusiology*. 2004; 5(4): 72—9.

Поступила 12.06.13