

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

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

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%

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. Mineeva H.B. 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 al. 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. *Skrining of antierythrocyte antibodies and other practical issues of immunoserology. Transfusiology*. 2004; 5(4): 72—9.

Поступила 12.06.13