

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616-006:615.38

Г.А. Софронов, М.Д. Ханевич, Г.М. Манихас, А.С. Лисянская, Е.А. Селиванов,
А.В. Феофанова, Р.В. Фадеев, М.А. Гипарович, Н.Н. Пшенкина, М.С. Диникин

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Отдел клинической трансфузиологии и хирургии (руков. — проф. М.Д. Ханевич) ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главврач — проф. Г.М. Манихас), НИЛ лекарственной и экологической токсикологии (зав. — академик РАМН Г.А. Софронов), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: эритроцитарная взвесь, гемотрансфузия, индивидуальный подбор, перфторан.

Введение. На всех этапах лечения онкологических больных, как при хирургических вмешательствах, так и при выполнении лучевой и химиотерапии, часто возникает необходимость применения эритроцитарных компонентов донорской крови для устранения анемии, обусловленной длительно существующей злокачественной опухолью, возмещения операционной кровопотери, коррекция постгеморрагической анемии [2, 9]. При этом, вся организация контроля за гемокompонентной терапией направлена на предотвращение или минимизацию как гемолитических, так и негемолитических реакций и осложнений.

Следует отметить, что онкологические пациенты представляют собой трудную группу для проведения иммуногематологических исследований [1]. Как правило, это больные среднего, пожилого и старческого возраста со сниженными функциональными резервами со стороны жизненно важных органов и систем организма, опухолевой эндотоксемией и стойкой иммуносупрессией. Многократные гемотрансфузии компонентов крови у больных с онкологической патологией неизбежно сопровождаются аллоиммунизацией, повышающей риск посттрансфузионных осложнений, затрудняющей подбор совместимых донорских гемокompонентов [9]. Исходный уровень аллоиммунизации больных, поступивших на лечение в стационар в 2006 г., был в 1,8, а в 2009 г. — в 2,3 раза больше, чем среди доноров [7]. У ряда реципиентов из-за наличия диспротеинемии сыворотка крови давала неспецифическую агглю-

тинацию. Кроме того, некоторые эритроцитарные антигены, как, например, антигены системы Le, способны экспрессироваться злокачественными новообразованиями. К ним вырабатываются антитела, которые являются естественной защитой организма против опухоли. Однако при скрининге они проявляются как антиэритроцитарные аллоиммунные антитела, что, в конечном итоге, затрудняет подбор совместимых эритроцитов [5].

Материал и методы. Установлено, что для предупреждения аллоиммунизации у больных с опухолевыми заболеваниями при многократных гемотрансфузиях и подборе совместимых по антигенному составу донорских эритроцитов необходимо типирование пациентов по большему числу антигенов крови. Оно включает, кроме определения групповой принадлежности по системе АВ0, исследование не менее 6 основных иммуногенных антигенов систем Резус/Kell, таких как D, С, Е, с, е, К [7, 8]. Таким образом можно избежать не только гемолитических посттрансфузионных осложнений, но и такого осложнения, как сенсибилизация пациента по антигенам эритроцитов с риском развития посттрансфузионного гемолитического осложнения в последующем периоде жизни. При этом скрининг аллоиммунных антиэритроцитарных антител пациенту следует производить перед первой и каждой последующей гемотрансфузией.

В случае выявления положительных результатов скрининга антител кровь такому пациенту должна переливаться исключительно по индивидуальному подбору. При этом пробы на совместимость следует выполнять с использованием непрямого антиглобулинового теста в гелевом методе. По существующим нормативам индивидуальный подбор осуществляется пациентам с отягощенным трансфузиологическим или акушерским анамнезом, а также пациентам, имеющим аллоиммунные антиэритроцитарные антитела.

За анализируемый (рассматриваемый) период с 2005 по 2009 г. нами было выполнено 2047 индивидуальных подборов донорской эритроцитной массы (таблица).

**Переливание эритроцитсодержащих сред с учетом индивидуального подбора
в период с 2005 по 2009 г.**

Год	Число оперированных больных, нуждающихся в переливании эритроцитсодержащих сред	Число выполненных индивидуальных подборов крови	Число больных, которым переливалась кровь по индивидуальному подбору	Общее количество перелитых эритроцитсодержащих сред (л)
2005	3317	372	350	1142,5
2006	3075	662	367	1098,0
2007	2814	665	156	966,3
2008	2748	154	95	1105,8
2009	2224	194	55	1047,8
Всего за 5 лет	15 178	2047	1023	5360,1

При этом пациентам с отрицательным результатом скрининга антител для подбора требовалось от 1 до 3 доз гемокомпонентов, совместимых по Rh/K-фенотипу. Пациентам с положительным результатом скрининга антител потребовалось для выбора совместимой среды от 3 до 30 доз донорских эритроцитов и более.

Результаты и обсуждение. Применение алгоритма индивидуального подбора дало нам возможность обеспечить совместимыми гемокомпонентами 1023 пациента. В целом, несмотря на ежегодное снижающееся число больных, нуждающихся в переливании донорских эритроцитов, объемы трансфузионной терапии у оперируемых больных продолжали оставаться на одном и том же уровне — около 1000 л/год. Это связано с расширением арсенала хирургических вмешательств и внедрением таких сложных операций, как гемигепатэктомии, панкреатодуоденальные резекции и панкреатэктомии, различного вида экзентерации малого таза, удаление гигантских сарком мягких тканей, неизбежно сопровождающихся значительной интраоперационной кровопотерей, требующей заместительной терапии.

В 5 случаях подобрать совместимые эритроциты ни перед операцией, ни после нее не удалось. У 3 больных этой группы опухоль исходила из придатков матки, у 2 — из забрюшинного пространства. Пациенты, 2 мужчин и 3 женщины, имели средний возраст. Во всех случаях в анамнезе отмечено переливание эритроцитсодержащих сред. Сроки от момента последней гемотрансфузии колебались от 8 мес до 3,5 лет. У 4 больных операции производились по поводу рецидива опухоли. Уровень гемоглобина во всех случаях был ниже 85 г/л и колебался от 62 до 85 г/л, число эритроцитов не превышало $3,0 \times 10^{12}/л$ и находилось в пределах от $2,18 \times 10^{12}/л$ до $2,95 \times 10^{12}/л$. Всем пациентам в предоперационном периоде с целью стимуляции гемопоэза осуществляли курс инъекций гемостимулятора эпоэтин-β с увеличением дозы введения от 100 до 300 МЕ/(л·кг) массы тела. Эффект лечения с повышением уровня гемоглобина более чем на 10 г/л отмечен лишь

у 2 пациентов. В остальных случаях добиться стимуляции выработки эритроцитов не удалось. Кроме того, быстрое прогрессирование основного заболевания не давало возможности рассчитывать на длительную гемостимулирующую терапию со сменами лекарственных препаратов.

Тем не менее, во всех 5 случаях нам удалось выполнить хирургические вмешательства. У 3 больных операции носили радикальный, а у 2 — циторедуктивный (паллиативный) характер. В качестве дополнительного переносчика кислорода нами применялся перфторан [3, 5]. Инфузии перфторана осуществлялись как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде. При этом больные находились на продленной ИВЛ или специально, на время введения перфторана, осуществлялись интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких. В послеоперационном периоде была продолжена гемостимулирующая терапия эпоэтином-β, эффект которой был установлен у всех пациентов в сроки от 1 до 3 нед. Все больные без осложнений, в сроки от 18 до 34 дней, были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. 3 из них в дальнейшем получили циклы лучевой и химиотерапии.

Больная Н., 49 лет, поступила в онкогинекологическое отделение СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» 06.09.2010 г. с диагнозом: рак яичников IV стадии, состояние после комплексного лечения в апреле 2010 г. В то время пациентке были выполнены удаление матки с придатками (пангистерэктомия) и оментэктомия по поводу эндометриодной серозной аденокарциномы левого яичника (T2N0M0). В последующем пациентке проведено 8 циклов химиотерапии. Однако при очередном обследовании в августе—сентябре 2010 г. установлено прогрессирование заболевания. При КТ-исследовании в левой половине живота установлено кистозно-солидное образование размером 165×169×174 мм, наличие увеличенных в диаметре одиночных регионарных лимфатических узлов, располагающихся вдоль брюшного отдела аорты на уровне L_{II-III} (рис. 1).

При поступлении в стационар уровень гемоглобина — 63,5 г/л, гематокрита — 19,3%, число эритроцитов — $2,56 \times 10^{12}/л$. Определена анемия III степени.

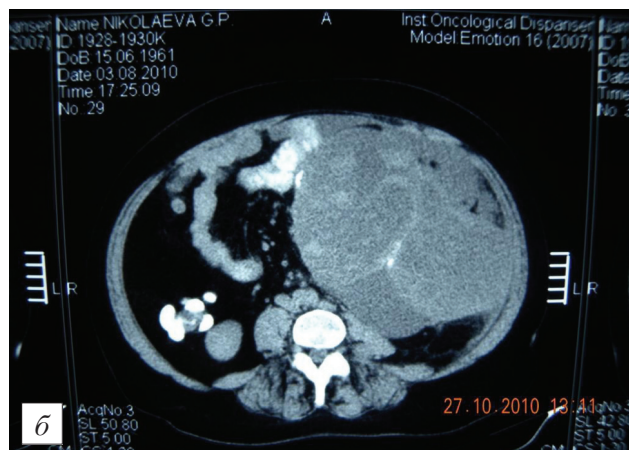
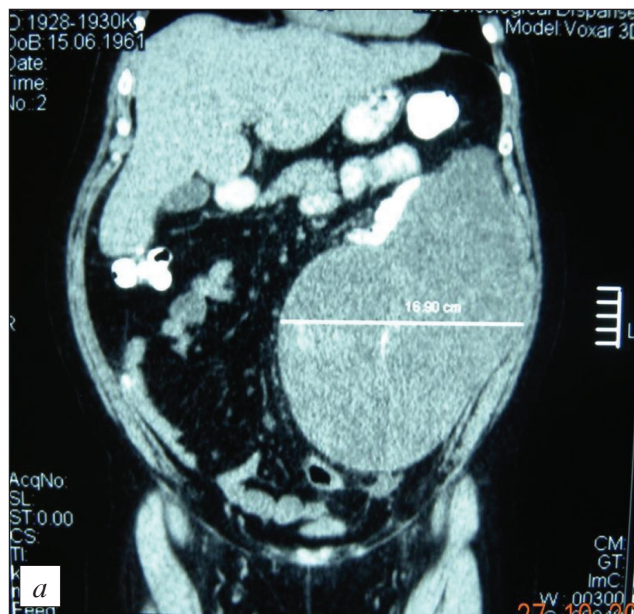


Рис. 1. Компьютерограмма живота больной Н., 49 лет.

- а — вертикальный срез. Опухоль занимает левую половину живота от XI ребра до гребня подвздошной кости;
б — поперечный срез. Опухоль заполняет все пространство левой половины живота, оттесняя толстую и петли тонкой кишки.

Групповая принадлежность крови по системе АВ0 — 0 (I), резус-принадлежность — «+» (положительная). В стационаре продолжено лечение, направленное на стимуляцию эритропоэза эпоэтином-β. В качестве предоперационной подготовки с целью ликвидации анемии решено произвести трансфузию донорских эритроцитов. Однако, несмотря на распространенную группу крови и фенотип DCCee, K- (отр.), пациентке не удалось подобрать эритроцитную взвесь из более чем 100 доз доноров. Применение эпоэтина-β оказалось малоэффективным. В течение 30 дней применения эпоэтина-β уровень гемоглобина удалось повысить до 80,7 г/л, Ht — 25%, число эритроцитов — до $3,22 \times 10^{12}/л$ (анализ от 12.09.2010 г.). Тем не менее, консилиумом было принято решение о необходимости операции. В качестве переносчика кислорода решено применить перфторан. 13.09.2010 г. больной произведена операция: удаление метастатической опухоли брюшной полости с резекцией нисходящего отдела ободочной кишки и наложением одностольной колостомы, резекцией участка

тощей кишки с формированием анастомоза «конец в бок» (хирург — проф. М.Д.Ханевич). Причиной резекции участков толстой и тонкой кишки явилось прорастание в них опухолевой ткани (рис. 2).

При гистологическом исследовании установлена недифференцированная злокачественная опухоль, исходящая из яичников с умеренно выраженными дистрофическими изменениями. Гемостаз обширной раневой поверхности по правому боковому каналу живота осуществлен с помощью гемостатических губок, на которые были уложены два вафельных полотенца. Интраоперационная кровопотеря составила 800 мл. Объем инфузионной терапии 4600 мл, включая 500 мл перфторана. Кроме того, перелиты 2 дозы (600 мл) свежесамозамороженной плазмы. Диурез по окончании хирургического вмешательства — 700 мл. Продолжительность операции — 3 ч 20 мин. Инфузии перфторана производились в течение всей операции. Скорость введения была равномерной. В начале вмешательства — быстрая (до 100–110 кап./мин), на завершающем этапе — 40–60 кап./мин. Гемодинамические показатели на протяжении всей операции оставались стабильными на уровне. Артериальное давление — 120 и 60 мм рт. ст. с колебаниями не более чем на 20 единиц измерения. Напряжение кислорода капиллярной крови колебалось в пределах 98–100%. При исследовании крови в конце хирургического вмешательства уровень гемоглобина снизился до 53 г/л, гематокрита — до 17,4%, число эритроцитов — до $2,28 \times 10^{12}/л$. Учитывая быстрое восстановление мышечного тонуса и сознания больной, адаптацию организма к длительно существующей до операции анемии, принято решение о переводе пациентки на самостоятельное дыхание. В программу инфузионной терапии был включен раствор мафусола в суточном объеме до 1600 мл, обладающие антигипоксантами свойствами. [4]. Суточный объем инфузионной терапии составил 3000 мл. Были продолжены курс гемостимулирующей терапии и введение препаратов железа. На следующие сутки (14.10.2010 г.) уровень гемоглобина снизился до 35 г/л, гематокрита — до 10,7%, числа эритроцитов — до $1,43 \times 10^{12}/л$. Появились признаки нарушения сознания в виде заторможенности и сонливости. Принято решение о переводе больной на ИВЛ с использованием в качестве искусственного переносчика кислорода перфторана. В

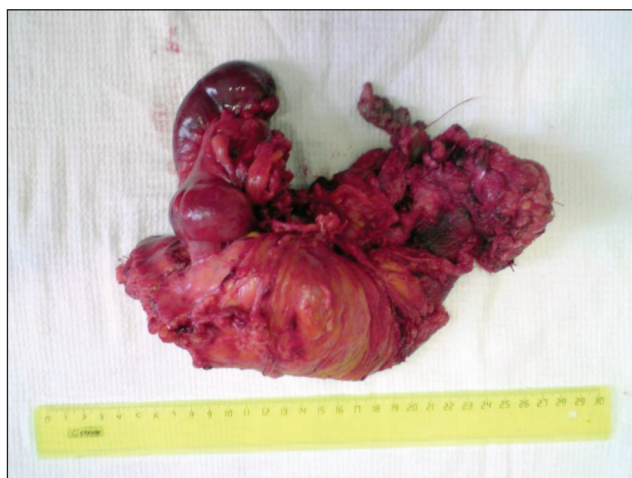


Рис. 2. Опухолевый конгломерат, удаленный из брюшной полости той же больной.

Опухоль прорастает в стенку тонкой и нисходящий отдел ободочной кишки.

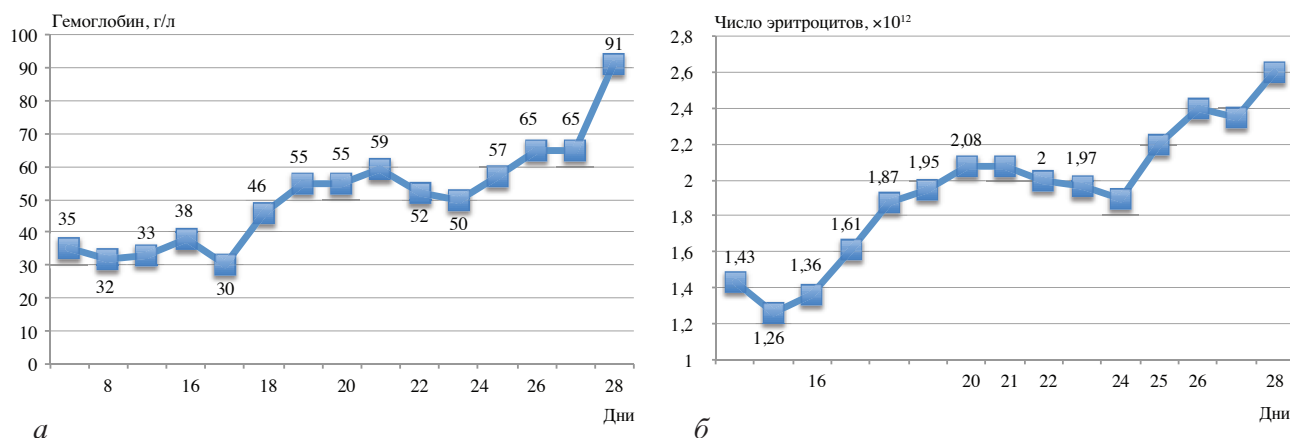


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина (а) и числа эритроцитов (б) в венозной крови той же больной в послеоперационном периоде.

последующем ежедневно в течение 8 сут больная получала по 100 мл эмульсии перфторана. Были продолжены внутривенные введения мафусола, объемом 800 мл. Объем кислорода, подаваемый на контур дыхательного аппарата, составлял 46–52%. В течение первых 3 сут послеоперационного периода ежедневные объемы инфузии составляли 2700–3200 мл. Далее, после начала чреззондового питания, объем инфузии уменьшился до 1800 мл. 22.09.2010 г. после стабилизации показателей гемоглобина на уровне 55 г/л, а числа эритроцитов — на уровне $2,0 \cdot 10^{12}/л$, больная была переведена на самостоятельное дыхание (рис. 3). В дальнейшем, в течение последующих 5 сут, в программу инфузионной терапии включали мафусол в суточном количестве 800 мл. Общий объем инфузий перфторана составил 2000 мл.

Послеоперационный период у пациентки прошел без осложнений. 20.09.2010 г., на 22-е сутки после операции, пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана под наблюдение гематолога и онколога по месту жительства с рекомендацией продолжить лечение, направленное на восстановление показателей красной крови. При выписке уровень гемоглобина был 86,8 г/л, гематокрита — 26,6%, число эритроцитов — $2,85 \cdot 10^{12}/л$. Осмотрена через 1 мес после выписки из стационара. Состояние удовлетворительное. Данных за рецидив опухоли и наличие отдаленных метастазов нет. Уровень гемоглобина в крови — 99,6 г/л, гематокрит — 30,4%, число эритроцитов — $3,12 \cdot 10^{12}/л$.

В остальных 4 наблюдениях результаты лечения оказались такими же. Восстановление красной крови до нормальных показателей наблюдали у 2 больных. У 2 больных, несмотря на длительное проведение (более 1 года) стимуляции эритропоэза (со сменой препаратов), уровень гемоглобина так и не удалось повысить более чем на 100 г/л, а число эритроцитов — на $3,5 \cdot 10^{12}/л$. При этом у 1 из больных возник рецидив заболевания с метастатическим поражением легких.

Выводы. 1. При планировании переливания эритроцитсодержащих сред у онкологических

больных, нуждающихся в хирургическом лечении, необходима иммуногематологическая апробация крови доноров и реципиентов в виде не только качественного определения группы крови по системе АВ0 и Rh, но и Rh/K-типирование, а также скрининг аллоиммунных антиэритроцитарных антител с не менее чем тремя линиями клеток. Этим в значительной степени можно улучшить подбор донорских эритроцитсодержащих сред и свести к минимуму число посттрансфузионных реакций.

2. Если уровень аллосенсибилизации не позволяет произвести индивидуальный подбор крови донора, а операция, несмотря на риск большой операционной кровопотери, необходима по жизненным показаниям, то в таких случаях наиболее оправданным является использование в качестве переносчика кислорода эмульсии перфторана.

3. Если в послеоперационном периоде наблюдается снижение уровня гемоглобина ниже 50 г/л, а числа эритроцитов в крови больного менее $2,0 \cdot 10^{12}/л$, то наиболее оптимальным считать проведение дальнейших инфузий поддерживающих доз перфторана (100–200 мл) в условиях искусственной вентиляции легких. При этом следует убедиться, что снижение показателей красной крови не связано с продолжающимся кровотечением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева А.В. Совершенствование подбора совместимой по антигенам эритроцитов крови сенсибилизированным и несенсибилизированным реципиентам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 23 с.
2. Демина Л.Н., Голова Ю.А., Бреусенко В.Г. Опухоли яичников у женщин постменопаузального периода // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — 2001–2002. — Т. 1, № 1. — С. 43.

3. Селиванов Е.А., Софронов Г.А., Ханевич М.Д. Кровезамещающие растворы — переносчики кислорода // Мир медицины. — 2000. — № 5–6. — С. 30–32.
4. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Инфузионные растворы антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Сб. науч. трудов «Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии». — СПб., 1999. — С. 69–75.
5. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. Переносчики кислорода: Состояние проблемы и перспективы развития // Там же. — С. 75–85.
6. Удалова Я.А. Дефицит специфического гуморального иммунитета и его диагностика при Le^C-позитивном раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 28 с.
7. Феофанова А.В., Иммуногематологическая оценка методов гемокомпонентной терапии у онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 109 с.
8. Феофанова А.В., Ханевич М.Д., Волкова О.Я., Фрегатова Л.М. Изучение частоты сенсибилизации к антигенам эритроцитов у доноров-родственников // Артериальная гипертензия. — 2008. — № 1. — С. 116–117.
9. Ханевич М.Д., Феофанова А.В., Гипарович М.А. и др. Гемотрансфузии при операциях по поводу онкологических заболеваний органов грудной полости // Материалы Всерос. науч.-

практ. конф. «Диагностика и лечение опухолей грудной полости». — СПб.: Аграф+, 2008. — С. 162–163.

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

G.A.Sofronov, M.D.Khanevich, G.M.Manikhas,
A.S.Lisyanskaya, E.A.Selivanov., A.V.Feofanova,
R.V.Fadeev, M.A.Giparovich, N.N.Pshenkina,
M.S.Dinikin

FEATURES OF HEMOCOMPONENTAL THERAPY IN ONCOLOGICAL PATIENTS

The authors present an analysis of specific features of transfusions of erythrocyte containing media in oncological patients. Special attention was given to necessary selection of donor erythrocytes in performing operations with massive intraoperative blood loss. It considerably contributes to a decreased number of posttransfusional reactions and complications. For the recent five years transfusions of erythrocyte containing media to more than 15 thousand patients with surgical treatment were analyzed. Among them the individual selection of donor blood was fulfilled in 2047 cases. Compatible erythrocytes could not be selected in five cases only. In these patients infusions of Perftoran were used as an oxygen carrier both during operation and at the postoperative period.