

## НОВОЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНОМ ПЕРЕЛИВАНИИ ТРОМБОЦИТОВ

Мадзаев С.Р., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К., Кузьмин Н.С.,  
Жибурт Е.Б.

УДК: 616.155.2:615.38

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

### Резюме

В обзоре представлены результаты мультицентрового рандомизированного проспективного исследования эффективности переливания тромбоцитов TOPPS. Сделано заключение об эффективности профилактических трансфузий (переливание, если количество тромбоцитов утром менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ ). Именно такая профилактическая стратегия с 2007 г. предусмотрена «Правилами назначения компонентов крови» в Пироговском Центре. Соответственно, нет оснований менять нашу клиническую практику.

**Ключевые слова:** доказательная трансфузиология, переливание крови, тромбоциты.

### Введение

Полифункциональность тромбоцитов открывает свои новые грани. Так, недавно показана контролирующая роль тромбоцитов во взаимодействии с купферовскими клетками по эрадикации циркулирующих в крови бактерий [14].

В трансфузионной медицине переливание тромбоцитов – уникальное средство профилактики и коррекции тромбоцитопенических кровотечений. При этом актуален вопрос о выборе профилактической или лечебной стратегии трансфузии тромбоцитов.

Показана эффективность правил назначения компонентов крови, основанных на доказательствах [3–6, 9–11], среди которых наиболее значимыми полагают результаты проспективных рандомизированных мультицентровых контролируемых исследований [1, 2, 7].

Рандомизированное контролируемое исследование – наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определения экономической эффективности лечения.

Такое исследование имеет ряд особенностей:

- случайное распределение пациентов по сравниваемым группам;
- пациенты и исследователи до завершения работы не знают, какое именно лечение проводится в каждой из сравниваемых групп (хотя проведение таких двойных слепых исследований не всегда возможно);
- анализ пациентов проводят в составе групп, в которые они были распределены;
- анализ сфокусирован на определении степени различий результатов между сравниваемыми группами [12].

### Исследование TOPPS

В мае 2013 года опубликованы итоги исследования TOPPS (Trial of Prophylactic Platelets Study) [13].

Цель исследования – проверить гипотезу о том, что политика отказа от профилактических трансфузий тромбоцитов онкогематологическим пациентам столь

### NEW IN EVIDENCE-BASED PLATELETS TRANSFUSION

Madzaev S.R., Gubanov M.N., Burkitbayev Z.K., Kuzmin N.S., Zhiburt E.B.

The TOPPS trial did not show equivalence of platelet prevention transfusions and rejecting them. Patients who did not receive prophylaxis, longer had bleeding WHO degree 2 or higher, a shorter time to first bleeding. Prophylactic platelet transfusion strategy for 7% reduces the incidence of bleeding. Such preventive strategy in 2007 has been provided by the "Guidelines of blood components transfusion" in the Pirogov Center. Accordingly, there is no reason to change our clinical practice.

**Keywords:** platelet, transfusion, bleeding, evidence.

же эффективна, как и политика проведения профилактических трансфузий тромбоцитов.

TOPPS проводилось в 14 госпиталях Великобритании и Австралии (ISRCTN08758735). Первичный исход – доля пациентов с клинически значимым кровотечением ( $\geq 2$  степени ВОЗ) в течение 30 дней после рандомизации. Обследовали взрослых пациентов с гемобластозами, получающих химиотерапию или пересадку стволовых клеток с ожидаемой тромбоцитопенией на протяжении не менее 5 дней.

В одной группе пациентов тромбоциты переливали профилактически, если утром их концентрация в крови пациента была  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ . Во второй группе тромбоциты переливали только для купирования кровотечения. Выбранная политика применялась в течение 30 дней после рандомизации. В обеих группах тромбоциты переливали с лечебной целью (документированные признаки или симптомы кровотечения) или до инвазивных процедур, или по решению врача.

Результаты собирали с 2006 по 2011 гг. 1093 пациентов обследовано, 600 пациентов было рандомизировано (301 – без профилактики, 299 – группа профилактики). Базисные характеристики были весьма схожи. В обеих группах 70 % пациентов получили пересадку аутологичных стволовых клеток. Большинство трансфузий тромбоцитов было выполнено по протоколу: 450/504 (89%) – в лечебной группе и 810/894 (91%) – в профилактической группе. Доля пациентов лечебной группы, получивших переливание тромбоцитов (176/300, 59%), была меньше чем аналогичная доля пациентов профилактической группы (266/298, 89%) [ОШ 0,14; 95% ДИ 0,09 – 0,23]. Также в лечебной группе среднее количество трансфузий тромбоцитов  $1,7 \pm 2,6$  было меньше аналогичного показателя в профилактической группе  $3,0 \pm 3,2$ . Среднее количество дней с концентрацией тромбоцитов  $< 10$  и  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  было значительно больше в лечебной группе.

Кровотечение степени 2–4 ВОЗ наблюдали у 151/300 (50%) пациентов в лечебной группе и у 128/298 (43%) – в профилактической группе ( $p = 0,06$ ). Время развития первого кровотечения 2–4 степени было значительно

меньше в лечебной группе. Средняя продолжительность кровотечения 2–4 степени в лечебной группе составила  $1,7 \pm 2,9$  дней, а в профилактической группе –  $1,2 \pm 2,0$  дней. Частота развития кровотечений 3–4 степени в лечебной группе (6/300) не отличалась значимо от аналогичного показателя профилактической группы (1/298) ( $p = 0,13$ ). Лишь у 2 из этих 7 пациентов концентрация тромбоцитов в начале кровотечения 3–4 степени была  $< 10 \times 10^9/\text{л}$  (медиана – 16, колебания от 3 до  $42 \times 10^9/\text{л}$ ); оба эти пациента получали индукционную терапию при ОМЛ.

Предопределенная группа пациентов с пересадкой аутологичных стволовых клеток отличалась от пациентов, получающих другие виды терапии. В группе реципиентов аутологичных стволовых клеток кровотечение степени 2–4 ВОЗ наблюдали у 99/210 (47%) пациентов в лечебной группе и у 95/210 (45%) – в профилактической группе.

Для всех пациентов не было различия между группами по продолжительности тромбоцитопении, количеству дней стационарного лечения, количеству серьезных побочных эффектов.

## Заключение

Таким образом, в этом многоцентровом исследовании не показана эквивалентность профилактических трансфузий тромбоцитов и отказа от них. Пациенты, которым не проводилась профилактика, более продолжительный срок имели кровотечение степени 2 ВОЗ или выше, а также – более короткое время до первого кровотечения. Необходим дальнейший анализ, чтобы определить, относятся ли эти находки ко всем группам пациентов. Несмотря на роль профилактических трансфузий тромбоцитов, частота кровотечения остается высокой. Также важно, что (по оценке вышеизложенных данных) профилактическая стратегия требует существенно большего количества тромбоцитов, что нельзя не учесть при оценке экономической эффективности работы клиники.

Правила назначения компонентов крови, принятые в Пироговском Центре в 2007 году (после внедрения тромбоэластографа действует редакция 2012 года [8]), предполагают профилактическую стратегию.

При назначении тромбоцитов учитывают максимальную амплитуду (МА) тромбоэластограммы (ТЭГ) или количество тромбоцитов в крови пациента (таблица).

Таким образом, результаты TOPPS подтверждают верность нашего выбора и не дают оснований менять нашу клиническую практику.

## Литература

- Жибурт Е.Б. Новое в доказательной трансфузиологии / Е.Б. Жибурт, А.В. Караваев, С.Р. Мадзаев, Е.А. Шестаков // Трансфузиология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 56–62.
- Жибурт Е.Б. Итоги исследования показаний к гемотрансфузии у пожилых хирургических пациентов / Е.Б. Жибурт, Мадзаев С.Р., М.Н. Губанова, Ж.К. Буржитбаев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 75–76.
- Жибурт Е.Б. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику / Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков // Трансфузиология. – 2007. – Т. 8, № 3–4. – С. 47–59.
- Жибурт Е.Б. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови / Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков // Здравоохранение. – 2007. – № 11. – С. 31–37.

Клиническое состояние	Целевое	
	количество тромбоцитов в мкл	МА ТЭГ
Профилактически пациентам без кровотечения, вмешательств, факторов риска, тромбоцитопатии	> 5000	***
Вышеперечисленное в сочетании с тромбоцитопенией вследствие химиотерапии или другого лечения острого лейкоза	> 10000	***
Капиллярное кровотечение или малоинвазивная процедура или головные боли, желудочно-кишечное кровотечение, сливающиеся петехии или продолжающееся кровотечение из раны или из другого места	> 30000	> 46
Вышеперечисленное и дисфункция тромбоцитов или лекарственно-индуцированный дефект тромбоцитов**	> 50000	> 46 или клинический ответ
Активное кровотечение или большая экстракраниальная хирургическая операция	> 50000	> 50
Вышеперечисленное и дисфункция тромбоцитов или лекарственно-индуцированный дефект тромбоцитов**	> 100000	> 50 или клинический ответ
Большая нейрохирургическая операция	> 100000	> 60

\* – не относятся к пациентам, у которых происходит кровотечение в течение первых 24 часов после искусственного кровообращения.

\*\* – признак дисфункции тромбоцитов – увеличение времени кровотечения по Дьюку более 6 минут или показатель МА тромбоэластограммы с коагином < 50 (при нормальном количестве тромбоцитов).

\*\*\* – не применяется.

- Жибурт Е.Б. Доказательная трансфузиология. Часть 2. Аудит гемотрансфузий / Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков // Здравоохранение. – 2007. – № 12. – С. 36–44.
- Мадзаев С.Р. Полиморфизм переливания крови в филиалах Пироговского центра / С.Р. Мадзаев, Е.А. Шестаков, А.С. Кожевников и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 91–93/
- Мадзаев С.Р. Правила назначения переливания эритроцитов: новые доказательства / С.Р. Мадзаев, Е.А. Шестаков, М.Е. Осанова и др. // Трансфузиология. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 58–63.
- Правила назначения компонентов крови «ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (утв. 24.11.2012, приказ № 171) // <http://www.pirogov-center.ru/patient/centers-clinics-departments/transfusiology/regulations/>.
- Шевченко Ю.Л. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра / Ю.Л. Шевченко, Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 14–21.
- Шевченко Ю.Л. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику / Ю.Л. Шевченко, Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2008. – № 4. – С. 85–89.
- Goodnough L.T. Concepts of blood transfusion in adults / L.T. Goodnough, J.H. Levy, M.F. Murphy // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9880. – P. 1845–1854.
- Sibbald B. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? / B. Sibbald, M. Roland // BMJ. – 1998. – Vol. 316, № 7126. – P. 201.
- Stanworth S.J. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers / S.J. Stanworth, L.J. Estcourt, G. Powter et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368, № 19. – P. 1771–1780.
- Wong C.H., Jenne C.N., Petri B. et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance / C.H. Wong, C.N. Jenne, B. Petri et al. // Nat Immunol. 2013 Jun 16. doi: 10.1038/ni.2631. [Epub ahead of print].

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
e-mail: nmhc@mail.ru