

## ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПА КРОВИ НА РИСК ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Мамадалиев Д.М., Фархутдинов Ф.Ф., Шестаков Е.А.,  
Гудымович В.Г., Елизаренко Р.В., Жибурт Е.Б.

УДК: 616.12-089:575.21+612.113.6 (063)

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

### Резюме

Для прогнозирования трансфузии с позиции резервирования необходимых гемокомпонентов изучена связь группы крови и лабораторных показателей с риском переливания эритроцитов при аорто-коронарном шунтировании или вмешательстве на клапанах сердца. Обнаружено, что риск трансфузии при кардиохирургических операциях ниже у пациентов с фенотипом O и выше у пациентов с группой крови B. Предполагается патогенетическая связь из особенностей гликозилирования фенотипа B, нарушения толерантности к глюкозе, нефропатии и повреждения эритронов.

**Ключевые слова:** кардиохирургия, фенотип, группа крови, риск, трансфузия, эритроциты.

Кровопотеря и переливание крови – нежелательные элементы кардиохирургического лечения. К прогностическим факторам кровотечения относят возраст, болезнь почек, пол, предшествующую анемию, прием антикоагулянтных препаратов.

В последние годы трансфузионная тактика при кардиохирургических вмешательствах претерпевает серьезные изменения [1, 4, 10, 20, 25]. Прецизионная хирургическая техника и другие элементы кровосбережения позволяют во многих случаях обойтись без трансфузии [3, 11, 12, 13, 16]. Однако потребность в донорских эритроцитах при операциях на сердце и в послеоперационном периоде остается высокой.

Согласно данным кливлендского института сердечной и сосудистой хирургии (США) частота трансфузии компонентов крови увеличилась с 13% в 1999 г. до 34% в 2010 г. [29]. В Пироговском центре при кардиохирургических операциях компоненты крови использовались в 50% случаев [14].

Переливание эритроцитов, основанное на доказательствах, имеет целью достижение концентрации гемоглобина, при которой клинический прогноз реципиента максимально благоприятен. Подготовка к операции включает резервирование донорских эритроцитов в соответствии с принятым в организации «Перечнем максимальных заказов на кровь для проведения хирургических операций» [3, 12, 13, 16].

Для службы крови прогноз трансфузии важен с позиции резервирования необходимых гемокомпонентов, совместимых с фенотипом реципиента [2, 4, 5, 7, 8, 9].

### EFFECT OF BLOOD PHENOTYPE ON RED CELL TRANSFUSION IN CARDIAC SURGERY

Madadaliyev D.M., Farkhutdinov F.F., Shestakov E.A., Gudemovitch V.G., Elizarenko R.V., Zhiburt E.B.

To predict transfusion and optimize donor blood supply we analyzed effect of blood group and lab parameters of patients after coronary artery bypass grafting and heart valve procedure on the risk of red cell transfusion. We discovered the risk of RBC transfusion after cardiac surgery is lower in patients with blood type O and higher in patients with type B. Probably there is a link between glycosylation of phenotype B, disease of carbohydrate metabolism, nephropathy and breakage of erythron.

**Keywords:** cardiac surgery, phenotype, blood group, blood type, risk, transfusion, red blood cell.

### Цель исследования

Выявить дооперационные параметры, связанные с повышенным риском трансфузии эритроцитов при операциях на открытом сердце.

### Материалы и методы

В исследование включены пациенты клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии Пироговского Центра, которым в 2012 году выполнена операция на открытом сердце. Всего кардиохирургическое пособие получили 743 пациента.

В алфавитном порядке отобраны 113 историй болезни пациентов, которым выполнены аорто-коронарное шунтирование (АКШ) (n = 79) или вмешательство на клапанах сердца (n = 34) (табл. 1).

Хирургическое лечение ишемической болезни и клапанных пороков сердца, кардиоплегия, перфузия и анестезиологическое обеспечение выполнялись по принятой в клинике методике [15].

Все пациенты были разделены на 2 группы:

- I. Реципиенты эритроцитов (n = 56);
- II. Трансфузия во время и (или) после операции не выполнялась (n = 57).

Изучены дооперационные показатели:

- 1) индекс массы тела (ИМТ);
- 2) фенотип эритроцитов по системам ABO и Rh(D), наличие нерегулярных антиэритроцитарных антител (ORTHO AutoVue Innova, Johnson & Johnson, USA);
- 3) концентрация гемоглобина и гематокрит (Sysmex XS-1000i, Roche, Switzerland);

**Табл. 1.** Фенотип крови, дооперационные параметры и выполненное оперативное вмешательство у реципиентов эритроцитов и у пациентов, которым трансфузия не выполнялась

Показатель	Не выполнялась трансфузия (n = 57)	Выполнялась трансфузия (n = 56)	p	ОШ (ДИ)
<b>Фенотип крови</b>				
O	26 (45,6%)	15 (26,8%)	0,05	0,4 (0,2-1,0)
A	22 (38,6%)	20 (35,7%)	0,846	0,9 (0,4-1,9)
B	7 (12,3%)	16 (28,6%)	0,037	2,9 (1,1-7,6)
AB	2 (3,5%)	5 (8,9%)	0,271	2,7 (0,5-14,5)
Rh(D)+ (положительный)	47 (82,5%)	52 (92,9%)	0,15	2,8 (0,8-9,4)
Rh(D)- (отрицательный)	10 (17,5%)	4 (7,1%)	0,15	0,4 (0,1-1,2)
Нерегулярные антиэритроцитарные антитела	2 (3,5%)	1 (1,79%)	1,0	0,5 (0,1-5,7)
<b>Дооперационные параметры</b>				
ИМТ	30,5 (27,8-32,7)	27,5 (24,0-29,7)	< 0,001	–
КК (мл/мин.)	82,0 (74,2-95,6)	73,9 (63,0-87,7)	0,004	–
Гемоглобин (г/л)	146,0 (139,5-155,0)	134,0 (122,8-146,0)	< 0,001	–
Гематокрит	42,3 (40,4-45,0)	39,1 (36,0-42,3)	0,001	–
<b>Оперативное вмешательство</b>				
АКШ	43 (75,4%)	36 (64,3%)	0,223	0,6 (0,3-1,3)
Хирургическое лечение клапанных пороков сердца	14 (24,6%)	20 (35,7%)	0,223	1,7 (0,8-3,9)

- 4) глюкоза крови (Olympus AU400, Beckman Coulter Inc., Japan);
- 5) клиренс креатинина (КК);
- 6) наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе.

В ходе исследования все данные были обработаны и проанализированы с помощью компьютерных программ Excel (Version 12.0.6683.5002, Microsoft Inc., USA) и Minitab (Version 17.1.0.0, Minitab Inc., USA). Для нормально распределенных количественных величин (концентрация гемоглобина, гематокрит) сравнение значений между собой выполнено с помощью несопряженного t-теста, для величин с ненормальным типом распределения (ИМТ, КК, глюкоза крови) – с помощью U-теста (теста Манна-Уитни). Качественные величины (фенотип крови, диагноз) оценены с помощью теста Фишера.

Результаты представлены в виде «медиана (межквартильный интервал)» для количественных величин, «абсолютное число (%)» для качественных. Также для качественных величин рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ). При этом риск переливания эритроцитов в тексте работы представлен в процентах и рассчитан по формуле «(ОШ – 1,0) × 100». Риск трансфузии расценивался повышенным, если полученная величина являлась положительной, и сниженным, если величина являлась отрицательной.

Результаты оценивали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

36,3% пациентов имели группу крови O, 37,2% – A, у 20,4% – B и 6,1% – AB. При этом 87,6% были Rh(D)-положительными, а 12,4% – Rh(D)-отрицательными. У троих пациентов определялись нерегулярные антиэри-

троцитарные антитела (1 в первой группе и 2 во второй) (табл. 1).

Пациентов с группой крови O оказалось меньше среди реципиентов эритроцитов (26,8% в I группе больных и 45,6% во II,  $p = 0,05$ ). Фенотип B в группе пациентов, получивших трансфузию, встречался чаще, чем в группе больных, которым трансфузия не выполнялась (28,6% и 12,3% соответственно,  $p = 0,037$ ). Риск переливания эритроцитов на 60% ниже при группе крови O (ОШ = 0,4; ДИ = 0,2-1,0) и на 190% выше при фенотипе B (ОШ = 2,9; ДИ = 1,1-7,6).

Не обнаружено значимых отличий между группами пациентов, имеющих фенотипы A и AB. Наличие или отсутствие антигена Rh(D) также значимо не отличалось в анализируемых группах больных (табл. 1).

Среди реципиентов эритроцитов как с фенотипом O, так и другими группами крови, КК ниже, чем у больных, не получивших трансфузию (65,1 мл/мин. и 84,2 мл/мин.,  $p = 0,027$ ), а также ИМТ (27,7 и 30,8,  $p = 0,007$ ) (табл. 1). При этом значимых отличий в КК, ИМТ и других дооперационных параметрах между пациентами с группой крови O и пациентами с другими фенотипами найдено не было (табл. 2, 3).

У реципиентов эритроцитов как с фенотипом B, так и другими группами крови, исходное значение концентрации гемоглобина крови ниже, чем у больных, которым трансфузия не выполнялась (128,5 г/л и 154 г/л, соответственно,  $p = 0,005$ ), а также гематокрит (38,0 и 43,9,  $p = 0,006$ ) (табл. 1). При этом статистически значимых отличий в уровне гемоглобина, гематокрита и других дооперационных параметрах между пациентами с группой крови B и пациентами с другими фенотипами не найдено (табл. 4, 5).

Имеются сообщения о связи группы крови по системе ABO с риском развития определенных заболеваний.

**Табл. 2.** Клиренс креатинина и индекс массы тела пациентов с фенотипом крови O

Показатель	Не выполнялась трансфузия (n = 26)	Выполнялась трансфузия (n = 15)	p
КК (мл/мин.)	84,2 (75,4-98,4)	65,1 (59,5-92,9)	0,027
ИМТ	30,8 (28,1-33,2)	27,7 (24,0-29,4)	0,007

**Табл. 4.** Лабораторные показатели пациентов с фенотипом крови B

Показатель	Не выполнялась трансфузия (n = 57)	Выполнялась трансфузия (n = 56)	p	ОШ (ДИ)
Гематокрит	43,9 (42,0-47,0)	38,0 (36,2-41,5)	0,006	–
Гемоглобин (г/л)	154 (144-161)	128,5 (124,0-144,0)	0,005	–
КК (мл/мин.)	81,8 (73,1-88,5)	73,5 (58,0-79,6)	0,193	–
Глюкоза (ммоль/л)	5,3 (4,8-6,6)	5,8 (5,1-6,7)	0,64	–
Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе	2 (28,6%)	2 (12,5%)	0,557	0,3 (0,2-9)

Например, у лиц группы O снижена противовирусная резистентность [6] и есть предрасположенность к анемии и нарушению гемокоагуляции [27]. Другие авторы считают взаимосвязь между фенотипом эритроцитов и состоянием здоровья сомнительной [21].

Обнаружено снижение риска возникновения венозного и артериального тромбоза последовательно от группы крови АВ к В, А и О из-за различной генетически детерминированной продукции фактора свертывания VIII и фактора фон Вилебранда (vWF) [23, 32]. У европейцев выявлена связь показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с разновидностью локуса ABO, а среди афроамериканцев – с разновидностью локуса ABO и vWF [31]. Однако значимой разницы в объеме кровопотери после кардиохирургической операции у пациентов с разным фенотипом ABO выявлено не было [30].

Анализ риска тромбоза у женщин также демонстрирует статистически значимую связь с вариантами нуклеотидов, кодирующих экспрессию антигенов системы ABO [19].

При реваскуляризации миокарда причиной повышенной потребности в трансфузии эритроцитов может быть более тяжелое поражение венозного русла. Отмечается аналогичное снижению уровня vWF последовательно от группы АВ к В, А и О снижение риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Предполагается участие vWF в прогрессировании атеросклероза посредством активации адгезии и агрегации тромбоцитов [18]. Кроме того, есть данные о связи локуса ABO с локусами маркеров воспаления при артериальном ате-

**Табл. 3.** Клиренс креатинина и индекс массы тела у пациентов с группой крови O и иным фенотипом крови

Показатель	Пациенты с группой крови O (n = 41)	Пациенты с другой группой крови (n = 72)	p
КК (мл/мин.)	80,1 (65,9-96,3)	76,4 (67,5-88,6)	0,196
ИМТ	29,3 (26,1-32,6)	28,5 (25,8-32,3)	0,376

**Табл. 5.** Лабораторные показатели пациентов с группой крови B и иным фенотипом крови

Показатель	Пациенты с группой крови B (n = 23)	Пациенты с другой группой крови (n = 90)	p	ОШ (ДИ)
Гематокрит	39,8 (37,0-43,9)	40,8 (37,0-43,1)	0,889	–
Гемоглобин (г/л)	141 (125-154)	139,5 (125,8-149,3)	0,719	–
КК (мл/мин.)	76,4 (62,1-85,0)	78,8 (67,7-95,8)	0,059	–
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 (5,1-6,6)	5,6 (5,0-6,3)	0,806	–
Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе	4 (17,4%)	14 (15,6%)	0,557	1,1 (0,3-3,9)

**Табл. 6.** Корреляционная связь между лабораторными дооперационными показателями

Показатель	r	p
Исходный уровень гемоглобина и КК	0,230	0,012
КК и уровень глюкозы крови	- 0,210	0,028

росклерозе, включая молекулу межклеточной адгезии 1, растворимые фракции P-селектина [17] и E-селектина [28], фактор некроза опухоли  $\alpha$  [26].

Существует связь между группой крови по системе ABO и тяжестью коронарного атеросклероза. Фенотип А является фактором риска более тяжелого поражения артерий сердца, в то время как фенотип О обладает защитными свойствами [24].

Таким образом, у пациентов с группой крови O в связи со сниженной концентрацией vWF увеличен риск послеоперационной кровопотери. Однако, полученные нами данные демонстрируют обратную зависимость. Вероятно, вследствие меньшей выраженности атеросклероза у больных с фенотипом O оперативное вмешательство менее травматично.

Еще более значимой представляется связь фенотипа B с повышенным риском развития сахарного диабета II типа. При этом ни другие фенотипы ABO, ни RhD с риском сахарного диабета не связаны [22].

Нами была обнаружена значимая обратная корреляция между концентрацией глюкозы крови и КК ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,028$ ), а также прямая корреляция между уровнем гемоглобина крови и КК ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,012$ ) (табл. 6). Вероятно, повышение уровня глюкозы крови приводит к нефропатии, снижению продукции эритропоэтина и к

анемии, что увеличивает риск периоперационной трансфузии эритроцитов.

Однако, в значениях КК, глюкозы крови и наличии нарушений углеводного обмена между реципиентами эритроцитов с группой крови В и пациентами с В фенотипом, которым трансфузия не выполнялась, значимых отличий выявлено не было (табл. 4). Не найдено статистически значимых отличий в указанных параметрах между пациентами с фенотипом В и пациентами с другой группой крови (табл. 5).

## Выводы

1. Риск трансфузии эритроцитов при кардиохирургических операциях ниже у пациентов с группой крови О и выше у пациентов с группой крови В.
2. Реципиенты эритроцитов с фенотипом О имеют меньший ИМТ, чем пациенты с той же группой крови, которым трансфузия не выполнялась.
3. У реципиентов с фенотипом В ниже исходный уровень гемоглобина крови и гематокрит, чем у пациентов с той же группой крови, которым переливание не проводилось.
4. Клиренс креатинина положительно коррелирует с концентрацией гемоглобина и отрицательно с концентрацией глюкозы крови, что позволяет предположить патогенетическую цепь из особенностей гликозилирования фенотипа В, нарушения толерантности к глюкозе, нефропатии, повреждения эритрона и повышения риска интра- и послеоперационной трансфузии у кардиохирургических пациентов.

## Литература

1. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Мещеряков А.В. и др. Руководство по кардиоанестезиологии. – М.: Медицина, 2005. – 688 с.
2. Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови. – М.: РАЕН, 2009. – 364 с.
3. Жибурт Е.Б. Внедрение менеджмента крови пациента // Трансфузиология – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 69–70.
4. Жибурт Е.Б. Трансфузиология. – СПб: Питер, 2002. – 736 с.
5. Жибурт Е.Б. Трансфузиологический словарь. Руководство для врачей. – М.: РАЕН, 2012. – 319 с.
6. Жибурт Е.Б. У лиц группы О снижена противовирусная резистентность // Гематология и трансфузиология – 1997. – №1. – С.3–4.
7. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. – М.: РАЕН, 2010. – 347 с.
8. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. Менеджмент крови пациента. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 64 с.
9. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С. Правила и протоколы переливания крови. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 32 с.
10. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце: Автореф. дис. .... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 12 с.
11. Свирко Ю.С. Патологические аспекты применения кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. .... д-ра мед. наук – Томск, 2008. – 2 с.
12. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Четкин А.В. Кардиохирургическая трансфузиология. – М.: Классик-Консалтинг, 2000. – 9 с.
13. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.

14. Шестаков Е.А. Стандартизация переливания крови в сердечно-сосудистой хирургии // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 107–111.
15. Шестаков Е.А. Срок хранения крови не влияет на эффективность лечения реципиентов трансфузий в кардиохирургической клинике // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 80–84.
16. Шестаков Е.А. Трансфузиологическое обеспечение хирургической деятельности многопрофильного стационара: Автореф. дис. .... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 5 с.
17. Barbalic M. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels // Human Molecular Genetics – 2010. – Vol. 19. – P. 1863–1872.
18. Blann A.D. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years // Thrombosis and Haemostasis – 2006. – Vol. 95. – P. 49–55.
19. Bruzelius M. Predicting venous thrombosis in women using a combination of genetic markers and clinical risk factors // Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2015. – Vol. 13, No 1. – P. 64–72.
20. Carless P.A. Cell salvage for minimising perioperative allogenic blood transfusion (Review) // Cochrane Database System – 2012. – Vol. 2. – P. 1–188.
21. Daniels G. The myths of blood groups // ISBT Science Series – 2014. – No 9. – P. 131–135.
22. Fagherazzi G. ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study // Diabetologia – 2014. – Vol. 57. – P. 81–87.
23. Franchini M. ABO blood group and thrombotic vascular disease // Thrombosis and Haemostasis – 2014. – Vol. 112, No 6. – P. 1103–1109.
24. Gong P. Relation of ABO blood groups to the severity of coronary atherosclerosis: An Gensini score assessment // Atherosclerosis – 2014. – Vol. 237, No 2. – P. 748–753.
25. Goodnough L.T. Transfusion medicine: looking to the future // Lancet – 2003. – Vol. 361. – P. 161–169.
26. Mitchell J.R. An association between ABO blood-group distribution and geographical differences in death-rates // Lancet – 1977. – Vol. 1. – P. 295–297.
27. Qi L. ABO Blood Group and Risk of Coronary Heart Disease in Two Prospective Cohort Studies // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology – 2012. – Vol. 32. – P. 2314–2320.
28. Qi L. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes // Human Molecular Genetics – 2010. – Vol. 19. – P. 1856–1862.
29. Robich M.P. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients // Transfusion. – 2014 Nov 2. doi: 10.1111/trf.12903.
30. Welsby I.J. ABO blood group and bleeding after coronary artery bypass graft surgery // Blood Coagulation and Fibrinolysis – 2007. – Vol. 18. – P. 781–785.
31. Weng L.C. A genetic association study of activated partial thromboplastin time in European Americans and African Americans: the ARIC Study // American Journal of Human Genetics – 2014. – Vol. 91, No 1. – P. 152–162.
32. Zhou S. Is ABO blood group truly a risk factor for thrombosis and adverse outcomes // World Journal of Cardiology – 2014. – Vol. 6, No 9. – P. 985–992.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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