

Аюпова Р.Ф.¹, Султанбаев У.С.¹, Жибурт Е.Б.²

¹ Республиканская станция переливания крови, Уфа, Россия

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Ayupova R.¹, Sultanbaev U.¹, Zhiburt E.²

¹ Bashkortostan Republic Blood Bank, Ufa, Russia

² Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

Эффективность множественных переливаний тромбоцитов

Effectiveness of multiple platelet transfusions

Резюме

Изучили эффективность множественных переливаний патогенредуцированных тромбоцитов. В 13 клиниках выполнено 905 переливаний тромбоцитов, патогенредуцированных технологией интерсепт. 170 пациентов получили от 1 до 35 трансфузий. Большая часть донорских тромбоцитов в регионе переливается пациентам с лимфоидным (39,7%) и миелоидным (30,9%) лейкозами, а также апластической анемией (11,9%). 92,2% переливаний тромбоцитов выполнено для профилактики кровотечения.

Продолжительная тромбоцитотерапия, начиная с 3-й трансфузии сопровождается последовательным снижением скорректированного прироста тромбоцитов (СПТ) с его восстановлением в группе реципиентов 21-й и более трансфузий.

Установлена прямая корреляционная связь количества перелитых тромбоцитов и продолжительностью временного интервала до следующего переливания. Этот интервал не связан с диагнозом пациента.

Возможной причиной низкого СПТ является не рефрактерность, а активное потребление перелитых тромбоцитов и достижение цели трансфузионной терапии.

Сделано предположение о снижении иммуногенности патогенредуцированных концентратов тромбоцитов.

СПТ коррелирует:

- при лечении миелоидного лейкоза: отрицательно – со сроком хранения клеток ($r=-0,200$; $p=0,015$) и положительно – с продолжительностью интервала до следующего переливания ($r=0,121$; $p=0,042$);
- у пациентов с апластической анемией: положительно – с номером переливания ($r=0,281$; $p=0,003$) и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,240$; $p=0,012$);
- при других заболеваниях: положительно – с номером переливания и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,370$; $p<0,001$).

Ключевые слова: тромбоциты, переливание, реципиент, доза, инактивация патогенов.

Abstract

The efficacy of multiple transfusions of platelets patogenreduced has been evaluated. 905 intercept-inactivated platelet transfusions have been performed in 13 hospitals, 170 patients received from 1 to 35 transfusions. Most of the platelets have been transfused to patients with lymphoid (39.7%)

and myeloid (30.9%) leukemia and aplastic anemia (11.9%). 92.2% platelet transfusions have been performed for the prevention of bleeding.

Long platelet therapy, starting with the 3rd transfusion is accompanied by a steady decline in corrected cells increment (CCI) from its restoration in a group of recipients of 21 or more transfusions. A direct correlation exists between the number of transfused platelets and the duration of the time interval until the next transfusion. This interval is not related to patient diagnosis.

A possible reason for the low CCI is not refractoriness but active consumption of transfused platelets and getting the goal of transfusion therapy.

It is suggested the low immunogenicity of pathogen-reduced platelet concentrates.

CCI correlates:

- in the treatment of myeloid leukemia: negative – for a period of storage cells ($r=-0,200$; $p=0,015$) and positive – to the duration until the next interval transfusion ($r=0,121$; $p=0,042$);
- patients with aplastic anemia: positive – transfusion number ($r=0,281$; $p=0,003$) and platelet concentration before transfusion ($r=0,240$; $p=0,012$);
- other diseases: positive – with transfusion number and concentration of platelets prior to transfusion ($r=0,370$; $p<0,001$).

Keywords: platelet, transfusion, recipient, unit, pathogen inactivation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Концентрат тромбоцитов в основном применяют для коррекции длительной гипопролиферативной тромбоцитопении. Продолжительность недостаточности кроветворения обуславливает необходимость серийных, множественных трансфузий [1–3].

Проблема множественных трансфузий – развитие рефрактерности, связанной с аллоиммунизацией [4].

Для профилактики и коррекции рефрактерности к тромбоцитам применяют лейкодеплецию, ультрафиолетовое облучение концентрата тромбоцитов, подбор HLA и/или HPA-совместимых доноров, рестриктивную тактику гемотрансфузий, плазмаферез, иммуносорбцию плазмы, рекомбинантный фактор VIIa, стимуляцию тромбоцитопоэза [5–8].

К неиммунным факторам развития рефрактерности к тромбоцитам относят лихорадку, сепсис, лекарственные препараты (например, амфотерицин В, циклоспорин А), спленомегалию, веноокклюзионную болезнь, болезнь «трансплантат против хозяина», тип лейкозного процесса [9].

С другой стороны, неэффективность переливания тромбоцитов может быть обусловлена низким качеством перелитых клеток, связанным как технологическими проблемами процессинга тромбоцитов, так и индивидуальными особенностями донора тромбоцитов [10].

Рефрактерность к тромбоцитам определяют по-разному. Например, в классическом (426 цитирований по состоянию на 18.01.2017) исследовании рефрактерность определяли как скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) спустя один час после переливания менее 5000 после двух последовательных трансфузий ABO-совместимых концентратов тромбоцитов, по меньшей мере, один из которых хранился не более 48 часов [11].

Критерии рефрактерности к переливанию тромбоцитов в России не определены [12]. Логистика тромбоцитов осложнена задержкой начала обследования доноров в течение 18 часов [13]. Технология ультрафиолетового облучения концентратов тромбоцитов в России не предусмотрена и применяется как составляющая инактивации патогенов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность множественных переливаний патогенредуцированных тромбоцитов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием опросника «Обследование переливания тромбоцитов» [14] оценили переливание тромбоцитов в клиниках Республики Башкортостан с 14 января по 30 сентября 2016 г.

В 13 клиниках выполнено 905 переливаний тромбоцитов (табл. 1), патогенредуцированных технологией интерсепт. 170 пациентов получили от 1 до 35 трансфузий (табл. 2).

Учитывали характеристики:

- 1) пациента: диагноз, рост, вес, площадь поверхности тела, концентрации тромбоцитов до и спустя 24 часа после переливания;
- 2) концентрата тромбоцитов: способ приготовления, количество клеток, срок хранения;
- 3) трансфузии: цель (профилактика или остановка кровотечения), СПТ. СПТ рассчитывали как разность между концентрациями тромбоцитов спустя 24 часа после переливания и перед переливанием, умноженную на площадь поверхности тела (в квадратных метрах) и деленную на количество перелитых тромбоцитов.

Результаты обработаны с помощью дескриптивных статистик, корреляционного и дисперсионного анализа при уровне значимости 0,05.

Таблица 1
Стратификация реципиентов тромбоцитов по МКБ-10

Класс заболевания	Рубрика	Пациенты		Дозы	
		n	%	n	%
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A	4	2,4	6	0,7
II. Новообразования	C	103	60,6	689	76,1
III. Болезни крови	D	34	20,0	157	17,3
VI. Болезни нервной системы	G	1	0,6	7	0,8
IX. Болезни системы кровообращения	I	3	1,8	4	0,4
XI. Болезни органов пищеварения	K	3	1,8	4	0,4
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	L	4	2,4	8	0,9
XV. Беременность, роды и послеродовой период	O	6	3,5	12	1,3
XIX. Травмы	S, T	11	6,5	14	1,5
XXI. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	Z	1	0,6	4	0,4
Итого:		170	100	905	100

Таблица 2
Стратификация пациентов по количеству переливаний

Количество переливаний	Пациенты		Переливания	
	n	%	n	%
1	45	26,5	45	5,0
2	33	19,4	66	7,3
3–5	37	21,8	138	15,2
6–10	32	18,8	229	25,3
11–20	14	8,2	202	22,3
>20	9	5,3	225	24,9
Итого:	170	100,0	905	100,0

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

93,4% тромбоцитов перелито пациентам с новообразованиями и заболеваниями крови (табл. 1).

Условно можно выделить 4 основные группы реципиентов тромбоцитов – пациенты с диагнозами:

- лимфоидный лейкоз (код Международной классификации болезней (МКБ) С91) – 52 пациента получили 359 доз;
- миелоидный лейкоз (С92) – 32 пациента получили 280 доз;
- апластическая анемия (D61) – 14 пациентов получили 108 доз;
- другие заболевания – 72 пациента получили 158 доз.

Для остановки кровотечения выполнено 70 переливаний (7,8%), в 833 случаях тромбоциты использовали для профилактики кровотечения (в 2 протоколах цель переливания не указана) (табл. 3).

Различные по счету переливания при дисперсионном анализе (критическое значение $F - 2,224$) не отличались по количеству введенных тромбоцитов, интервалу до следующей трансфузии и концентрации тромбоцитов перед переливанием. Значимые отличия средних в выделенных группах выявлены у концентрации тромбоцитов и скорректированного прироста тромбоцитов (СПТ) через 24 часа после переливания. Начиная с 3-й трансфузии отмечается последовательное снижение посттрансфузионного прироста тромбоцитов. Длительная эффективная тромбоцитотерапия приводит к восстановлению СПТ в группе реципиентов 21-й и более трансфузий (табл. 4).

Неоднозначно оценивать низкий СПТ только как признак рефрактерности к трансфузии. Напротив, возможно, что причиной низкого СПТ является активное потребление перелитых тромбоцитов и, соответственно, реализация их функции в организме пациента.

Подтверждающим это предположение примером является динамика СПТ у 9 онкогематологических пациентов, получивших более 20 переливаний тромбоцитов. До 21-й трансфузии удвоенный СПТ менее 5000 в этой группе суммарно встречался 82 раза (от 4 до 13 раз у отдельных пациентов). Тем не менее, среднее значение СПТ у указанных пациентов не снижалось, а увеличивалось (рис. 1).

Возможно, это связано со снижающей иммуногенность ультрафиолетовой составляющей инактивации патогенов.

Количество перелитых клеток слабо прямо коррелирует с продолжительностью временного интервала до следующего переливания (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,079$, тест трансформации Фишера $z=2,099$ при критическом значении 1,96; $p=0,036$).

Среди пациентов с различными заболеваниями не выявлено отличий интервала между трансфузиями (критическое значение $F - 2,224$). Онкогематологические пациенты получили значительно большее количество переливаний, при этом средние значения перитрансфузионных

Таблица 3
Количество и цель переливаний тромбоцитов

Номер переливания	Количество		Цель			
	n	%	Профилактика		Лечение	
			n	%	n	%
1	169	18,7	149	88,7	19	11,4
2	123	13,6	114	92,6	9	7,3
3–5	228	25,2	209	91,7	19	8,3
6–10	185	20,4	171	92,9	13	7,1
11–20	155	17,1	147	94,8	8	5,2
>20	45	5,0	43	95,6	2	4,4
Итого:	905	100	833	92,2	70	7,8

Таблица 4
Характеристики переливаний тромбоцитов с различным порядковым номером

Номер переливания	Показатель				
	Количество клеток	Дней до следующего переливания	Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		СПТ, клеток/мкл
			до трансфузии	через 24 часа	
1	3,0 \pm 0,1	2,2 \pm 0,4	25,6 \pm 3,7	44,4 \pm 6,2	8708 \pm 2095
2	3,1 \pm 0,2	2,8 \pm 0,8	25,9 \pm 4,4	39,7 \pm 6,0	6349 \pm 169
3–5	3,0 \pm 0,1	2,9 \pm 0,6	21,9 \pm 2,2	32,3 \pm 3,7	5274 \pm 1288
6–10	3,1 \pm 0,1	2,8 \pm 0,6	23,8 \pm 2,9	34,1 \pm 3,9	4898 \pm 1091
11–20	3,0 \pm 0,2	2,3 \pm 0,5	26,4 \pm 2,7	35,7 \pm 3,3	4365 \pm 1078
>20	3,1 \pm 0,3	3,7 \pm 1,6	25,4 \pm 5,1	41,4 \pm 6,1	8650 \pm 2567
F	0,502	1,718	1,305	3,818	4,799
p	0,775	0,128	0,260	0,002	<0,001

Таблица 5
Характеристики переливаний тромбоцитов в разных группах пациентов

Код по МКБ	Количество переливаний	Дней до следующего переливания	Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		СПТ
			до трансфузии	через 24 часа	
C92	7,2 \pm 0,7	2,2 \pm 0,4	23,6 \pm 1,6	34,0 \pm 2,3	4881 \pm 710
C91	8,0 \pm 0,7	2,8 \pm 0,8	23,2 \pm 2,8	31,9 \pm 3,2	4181 \pm 919
D61	8,9 \pm 1,7	2,9 \pm 0,6	18,4 \pm 3,0	29,1 \pm 4,6	5053 \pm 1505
Другие	2,2 \pm 0,3	2,8 \pm 0,6	32,8 \pm 3,6	58,1 \pm 6,8	12344 \pm 2497
F	37,349	1,718	13,115	34,713	4,799
p	<0,001	0,128	<0,001	<0,001	<0,001

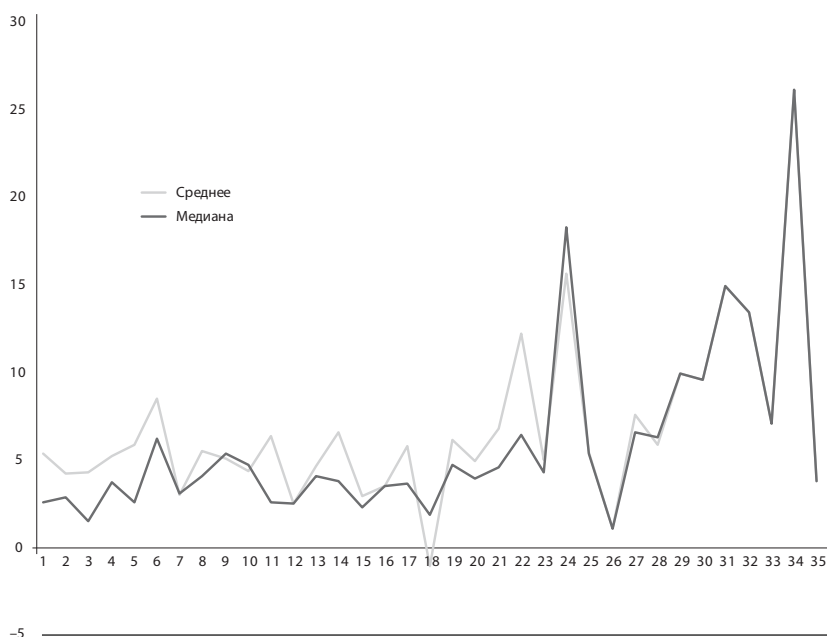


Рис. 1. Динамика среднего и медианы СПТ у пациентов, получивших более 20 переливаний концентрата тромбоцитов

концентраций и скорректированного прироста тромбоцитов были существенно ниже, чем у пациентов с другими заболеваниями (табл. 5).

При изучении корреляционных связей СПТ в разных группах пациентов установлено, что этот показатель:

- при лечении миелоидного лейкоза отрицательно связан со сроком хранения клеток ($r=-0,200$; $p=0,015$) и положительно – с продолжительностью интервала до следующего переливания ($r=0,121$; $p=0,042$);
- у пациентов с апластической анемией – положительно связан с номером переливания ($r=0,281$; $p=0,003$) и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,240$; $p=0,012$);
- при других заболеваниях – положительно связан с номером переливания и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,370$; $p<0,001$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большая часть донорских тромбоцитов в регионе переливается пациентам с лимфоидным (39,7%) и миелоидным (30,9%) лейкозами, а также апластической анемией (11,9%). 92,2% переливаний тромбоцитов выполнено для профилактики кровотечения.

Продолжительная тромбоцитотерапия, начиная с 3-й трансфузии сопровождается последовательным снижением СПТ с его восстановлением в группе реципиентов 21-й и более трансфузий.

Установлена прямая корреляционная связь количества перелитых тромбоцитов и продолжительностью временного интервала до следующего переливания. Этот интервал не связан с диагнозом пациента.

Возможной причиной низкого СПТ является не рефрактерность, а активное потребление перелитых тромбоцитов и достижение цели трансфузионной терапии.

Сделано предположение о снижении иммуногенности патогенредуцированных концентратов тромбоцитов.

СПТ коррелирует:

- при лечении миелоидного лейкоза: отрицательно – со сроком хранения клеток ($r=-0,200$; $p=0,015$) и положительно – с продолжительностью интервала до следующего переливания ($r=0,121$; $p=0,042$);
- у пациентов с апластической анемией: положительно – с номером переливания ($r=0,281$; $p=0,003$) и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,240$; $p=0,012$);
- при других заболеваниях: положительно – с номером переливания и концентрацией тромбоцитов перед трансфузией ($r=0,370$; $p<0,001$).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Sultanbaev U.S., Ajupova R.F., Strel'nikova E.V., Salihova A.K., Baturina G.A., Musin A.G., Zhiburt E.B. (2015) Zagotovka i obespechenie bezopasnosti donorskih trombocitov v Respublike Bashkortostan [Preparation and securing donor platelets in the Republic of Bashkortostan]. *Transfuziologija*, 16: 16–21.
2. Madzaev S.R., Gubanova M.N., Burkitbaev Zh.K., Kuz'min N.S., Zhiburt E.B. (2013) Novoe v dokazatel'nom perelivanii trombocitov [New in the evidence of platelet transfusion]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I.Pirogova*, 86: 57–58.
3. Pietersz R., Reesink H., Panzer S., Gilbertson M., Borosak M., Wood E. (2012) Prophylactic platelet transfusions. *Vox Sang*, 103: 159–176.
4. Zhiburt E.B., Madzaev S.R. (2013) *Zagotovka i perelivanie trombocitov* [Platelets collection and transfusion]. M., RAEN.
5. Azimova M.H., Zhuravlev V.V., Atroshhenko G.V., Golovkina L.L. (2014) Diagnostika i terapija immunologicheskoy refrakternosti u recipientov koncentratov trombocitov [Diagnosis and therapy of immunological refractoriness recipients of platelet concentrates]. *Gematologija i transfuziologija*, 59(S1): 77.
6. Levchenko O.K., Shulutko E.M., Gorodeckij V.M., Margolin O.V., Vasil'ev S.A., Antonova I.A. (2014) Intensivnaja terapija zheludochno-kishechnyh krvotечenij u bol'nyh trombastenij Glancmana [Intensive care for gastrointestinal bleeding in patients with Glantsman thrombasthenia]. *Gematologija i transfuziologija*, 59: 47–50.
7. Lisukov I.A., Uspenskaja O.S., Kulagin A.D., Bondarenko S.N., Rudakova T.A., Slesarchuk O.A., Afanas'ev B.V. (2012) Ispol'zovanie romiplostima v terapii trombocitopenij posle allogennoj transplantacii kostnogo mozga [The use of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation]. *Onkogematologija*, 1: 29–35.

8. Glazanova T.V., Gricaeв S.V., Shilova E.R., Pavlova I.E., Chubukina Zh.V., Rozanova O.E. (2015) Vyrabotka allogennyh antitel k antigenam lejkcitov i trombocitov (anti-HLA i anti-NRA) u bol'nyh s zabolevanijami sistemy krovi na fone transfuzij komponentov krovi [Generation of antibodies to antigens of the allogeneic leukocytes and platelets (anti-HLA and anti-HPA) in patients with diseases of the blood system amid transfusions of blood components]. *Gematologija i transfuziologija*, 60: 26–29.
9. Davaasambuу B., Gricaeв S.V., Glazanova T.V., Kostroma I.I., Potihonova N.A., Martynkevich I.S. (2013). Kliniko-gematologicheskie pokazateli i jeffektivnost' transfuzij trombokonzentrata bol'nym ostrym mieloidnym lejkozom [Clinical hematology and effectiveness of platelet transfusions to patients with acute myeloid leukemia]. *Medline.ru*, 14: 762–772.
10. Zarubin M.V., Gubanova M.N., Gaponova T.V., Paramonov I.V., Madzaev S.R., Hal'zov K.V. (2016) Obespechenie jeffektivnosti i bezopasnosti perelivaniya trombocitov [Ensuring the effectiveness and safety of platelet transfusions]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*, 11: 118–125.
11. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. (1997) Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med*, 337:1861–1870.
12. Zhiburt E.B., Madzaev S.R. (2013) Osobennosti nacional'nyh pravil perelivaniya krovi [Features of the national rules of blood transfusion]. *Menedzher zdavoohranenija*, 12: 39–47.
13. Zhiburt E.B., Madzaev S.R. (2013) Problemy realizacii tehniceskogo reglamenta o bezopasnosti krovi [Problems of implementation of technical regulations on the safety of blood]. *Pravovye voprosy v zdavoohranenii*, 4: 60–67.
14. Rumjancev A.G., Madzaev S.R., Filina N.G., Mar'jasova E.V., Protopopova E.B., Mochkin N.E. (2015) Jeffektivnost' perelivaniya trombocitov [Effectiveness of platelet transfusions]. *Gematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa*, 2: 16–24.

Поступила / Received: 20.01.2017

Контакты / Contacts: ayupova63@yandex.ru, ufa.rspk@doctorr.ru, ezhiburt@yandex.ru