Научно-практический журнал

[ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ]

Москва

Импакт-фактор РИНЦ — 0,696

[ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ]

Журнал основан в апреле 2000 года.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Журнал является рецензируемым изданием. Периодичность издания — 4 раза в год.
Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-60259 от 19 декабря 2014 г.

Главный редактор — д. м. н., проф., директор Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, г. С.-Петербург, **Александр Викторович Чечеткин**.
Заместитель главного редактора — д. м. н., проф., заведующий кафедрой трансфузиологии Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, г. Москва, **Евгений Борисович Жибурт.**

Редакционная коллегия:
Б. А. Барышев, к. м. н., доцент; Л. Н. Бубнова, д. м. н., проф., засл. деятель науки РФ;
В. В. Данильченко, д. м. н., проф.; И. Г. Дуткевич, д. м. н., проф., засл. врач РФ;
А. В. Колосков, д. м. н.; Н. В. Минеева, д. б. н., проф.; А. Д. Онуфриевич;
И. В. Парамонов, д. м. н.; В. Е. Солдатенков, к. м. н.; В. Н. Чеботкевич, д. м. н., проф.
Редакционный совет:
Б. Б. Баховадинов, д. м. н., проф.; М. В. Быстров, к. м. н.; В. Н. Вильянинов, к. м. н.;
А. А. Ганапиев, д. м. н.; М. Ф. Заривчацкий, д. м. н., проф.; Н. А. Кабанчук, засл. врач РФ;
Ю. Б. Магадеев; С. В. Сидоркевич, д. м. н.; С. А. Трофимова;
М. Д. Ханевич, д. м. н., проф., засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ.

Заведующий редакцией — к. б. н. Ирина Ивановна Кробинец, тел.: +7 (812) 717-44-66.
Ответственный секретарь — Светлана Викторовна Молль, info@transfusion-web.ru.

Подписной индекс журнала **14526** в каталоге агентства «Роспечать».
Размещение рекламы и подписка для юридических лиц: тел.: +7 (495) 380-02-29, e-mail: info@transfusion-web.ru.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.
При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Учредитель журнала —
Благотворительный фонд
«Национальный фонд помощи
медицинским учреждениям Фондздрав».

Адрес учредителя: 123308, г. Москва,
Хорошевское ш., д. 43 Г, стр. 8, пом. 16
Тел.: +7 (495) 380-02-29

Официальный сайт журнала «Трансфузиология»:
www.transfusion-web.ru
info@transfusion-web.ru

СОДЕРЖАНИЕ № 1 (ТОМ 21) / 2020

	Публикации
4	**Заготовка и использование донорской плазмы в Российской Федерации** (О. В. Эйхлер, А. В. Чечеткин, В. В. Данильченко, М. Ш. Григорьян, Е. А. Киселева, Р. А. Плоцкий)
14	**Выпуск и распределение компонентов крови в Дагестане** (Х. С. Танкаева, И. А. Абдулаев, Н. С. Хизбулаева, Х. М. Магомедова, Е. Б. Жибурт)
20	**Применение криоконсервированного концентрата тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении** (А. В. Лянгузов, С. В. Игнатьев, Ф. С. Шерстнев, С. В. Утемов, С. Л. Калинина, О. Ю. Сергунина, А. Ю. Буланов, И. П. Счастливцева)
31	**Трансфузионная зависимость у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией: патогенез, возможности коррекции, роль таргетной терапии** (Е. Р. Шилова, Н. А. Романенко, Т. В. Глазанова, Ж. В. Чубукина, И. И. Кострома, С. В. Волошин)
44	**Маркеры вируса гепатита Е у доноров крови** (Х. С. Танкаева, С. В. Бобовник, Р. Г. Гильмутдинов, О. А. Горева, М. Н. Губанова, О. В. Кожемяко, А. В. Ондар, А. М. Орлов, А. Ю. Татаринова, Ю. М. Тюриков, И. Г. Чемоданов, И. Ф. Голубева, Ю. В. Михайлова, А. Г. Высоцкая, А. П. Обрядина, Е. Б. Жибурт)
50	**Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови и пациентов в Республике Дагестан** (Х. С. Танкаева, А. К. Илуева, Е. Б. Жибурт)
57	**Особенности распределения HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у жителей Северного Кавказа** (М. А. Логинова, Д. Н. Смирнова, С. С. Кутявина, О. А. Махова, И. В. Парамонов, З. М. Татаева, Х. С. Танкаева, А. И. Кабардиева)
68	**Гемонадзор в Великобритании** (И. Г. Чемоданов, Е. Г. Аверьянов, С. И. Кузнецов, Н. С. Кузьмин, Е. Б. Жибурт)
79	**Об особенностях деятельности учреждений службы крови Калининградской области** (А. А. Егорова, А. Б. Шалаева, Н. А. Кабанчук)
88	**Поздравляем!**

Заготовка и использование донорской плазмы в Российской Федерации

О. В. Эйхлер[1], А. В. Чечеткин[2], В. В. Данильченко[2], М. Ш. Григорьян[2], Е. А. Киселева[2], Р. А. Плоцкий[2]

[1] Федеральное медико-биологическое агентство, г. Москва
[2] ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ основных показателей донорства, заготовки и использования плазмы в медицинских организациях Российской Федерации. Представлены сведения о донорах плазмы, количестве заготовленной плазмы, обеспечении ее безопасности и клиническом использовании. Показано, что доля доноров плазмы в структуре донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации в течение 2008–2018 гг. варьировала в пределах от 9,0 до 16,2 %, объем одной плазмодачи увеличился более чем в 1,3 раза, доля доноров, безвозмездно сдающих плазму, в учреждениях службы крови в 2018 г. составляла от 89,3 до 99,5 %.
Ключевые слова: *служба крови, донор плазмы, свежезамороженная плазма, фракционирование плазмы, компоненты донорской крови.*

Введение. Современный уровень развития медицинской помощи населению предъявляет высокие требования к организации трансфузиологического обеспечения медицинских организаций. На фоне тенденции к снижению трансфузий компонентов крови в развитых странах повышаются требования

к безопасности и качеству продуктов крови [1, 2]. Вместе с тем в большинстве стран с низким и средним доходом на душу населения потребность в компонентах крови увеличивается по мере того, как повышается доступность медицинской помощи и внедряются высокотехнологичные методы лечения [3]. По данным The Lancet Commissions [4], в перспективе ежегодно дополнительно потребуется выполнение 143 млн хирургических вмешательств, чтобы сохранить жизни и предупредить инвалидизацию в странах с низким доходом населения. Учитывая среднюю потребность таких операций в трансфузиологическом обеспечении, это приведет к дополнительному увеличению потребности в 116 млн доз донорской крови. Изменения в клинической практике развитых стран привели к снижению потребности в переливании эритроцитов, что значительно снизило объемы заготовки цельной крови и плазмы из нее, пригодной для трансфузии и для фракционирования. При этом лекарственные средства, полученные из плазмы крови, такие как иммуноглобулины и факторы свертывания крови, имеют решающее значение для профилактики и лечения пациентов с нарушениями гемостаза, иммунодефицитами различного генеза, аутоиммунными, воспалительными, онкологическими заболеваниями, а также различными врожденными дефектами [5]. Вместе с тем заготовка плазмы и производство препаратов плазмы имеет выраженный географический дисбаланс, поскольку около 71 % мирового объема донорской плазмы методом афереза получают для фракционирования в странах Северной Америки [6]. В ряде стран осуществляется национальная политика по самообеспечению плазмой для фракционирования и препаратами плазмы. Так, в Италии реализация такой политики позволила увеличить сбор плазмы для фракционирования на 3,8 % в год в течение 2008–2017 гг. в соответствии с планом закупок плазмы, предусматривающим сбор 14,1 литра плазмы на 1000 человек к 2020 г. За тот же период использование иммуноглобулинов в медицинских организациях увеличилось на 8,5 г/год, до 89,2 г иммуноглобулинов на 1000 человек [7]. Наряду с иммуноглобулинами и альбумином самодостаточность в Италии достигнута в отношении фактора IX, концентратов протромбинового комплекса, антитромбина, фибриногена и альфа-1-антитрипсина. Как полагают исследователи, немаловажную роль в этом сыграло развитие конкуренции между производителями плазменных лекарственных средств [8]. Проблемными вопросами при этом остаются высокий уровень давления, которое испытывают учреждения службы крови со стороны производителей в рамках формирования стоимости сырья, а также низкая степень внедрения принципов надлежащей производственной практики (GMP), необходимой для производства плазмы для фракционирования, в то время как заготовка такой плазмы часто отвлекает внимание центров крови от обеспечения медицинских организаций компонентами крови для трансфузий [9]. В силу длительных сроков хранения в замороженном состоянии

донорская плазма представляется наиболее экономически эффективным средством для создания запасов компонентов крови для текущего снабжения и для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций [10]. Учитывая изложенное, P. F. Strengers и H. G. Klein полагают, что донорская плазма является таким же стратегическим ресурсом для любого государства, как энергоносители или питьевая вода [11].

Цель работы — анализ показателей заготовки и использования донорской плазмы в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей деятельности учреждений службы крови России, изложенных в формах отраслевой статистической отчетности № 39 за 2008–2018 гг. Расчетные показатели были получены на основании методических рекомендаций «Критерии оценки эффективности и качества работы учреждений и подразделений службы крови», утвержденных ФМБА России 27.02.2015 [12], а также рекомендаций EDQM. Статистические данные сформированы с учетом деления Российской Федерации на федеральные округа (ФО): Дальневосточный ФО (ДФО), Сибирский ФО (СФО), Уральский ФО (УФО), Приволжский ФО (ПФО), Южный ФО (ЮФО), Центральный ФО (ЦФО), Северо-Кавказский ФО (СКФО), Северо-Западный ФО (СЗФО). Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Установлено, что доля доноров плазмы в структуре донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации в течение 2008–2018 гг. варьировала в пределах от 9,0 до 16,2 % (рис. 1). Максимальные значения доли доноров плазмы наблюдались в 2009–2010 гг., минимальные — в 2018 г.

При детальном изучении состояния донорства плазмы в различных регионах Российской Федерации выявлено, что в наибольшей степени доля доноров, сдающих преимущественно плазму, в 2018 г. зарегистрирована в учреждениях службы крови Приволжского ФО (табл. 1). Существенно более низкие значения доли доноров плазмы отмечены в службе крови Северо-Западного, Южного и Северо-Кавказского ФО. Доля доноров, безвозмездно сдающих плазму, в учреждениях службы крови в 2018 г. в федеральных округах Российской Федерации варьировала в пределах от 89,3 до 99,5 %. В наибольшей степени безвозмездное донорство плазмы развито в учреждениях службы крови Сибирского и Приволжского ФО (более 99 %). Развитие безвозмездного донорства плазмы является важным направлением совершенствования деятельности службы крови [13].

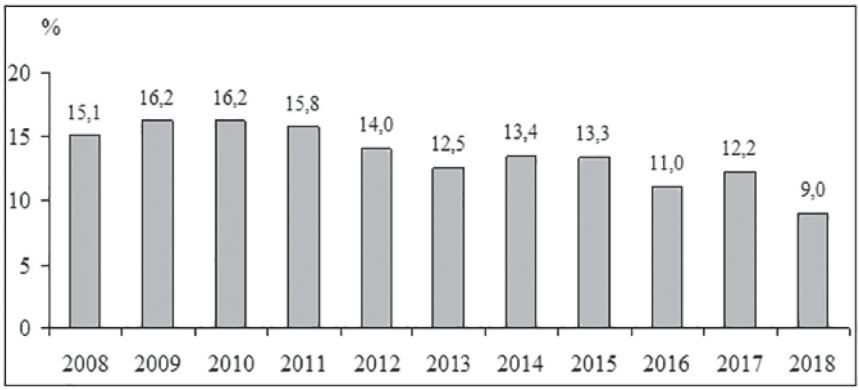


Рис. 1. Доля доноров плазмы в структуре доноров крови и ее компонентов в Российской Федерации в 2008–2018 гг., % от общего числа доноров

Таблица 1

Показатели донорства плазмы в учреждениях службы крови в федеральных округах Российской Федерации в 2018 г.

Наименование ФО	Доля доноров плазмы в структуре доноров крови и ее компонентов, %	Безвозмездные доноры плазмы, %	Среднее число плазмодач в год от одного донора плазмы
Центральный ФО	10,6	91,1	4,25
Северо-Западный ФО	4,8	89,3	4,64
Южный ФО	4,3	95,3	3,45
Северо-Кавказский ФО	4,8	96,3	2,79
Приволжский ФО	12,8	99,1	3,28
Уральский ФО	9,7	95,6	3,95
Сибирский ФО	8,4	99,5	3,29
Дальневосточный ФО	8,4	89,7	3,00

Среднее число плазмодач от одного донора в год по итогам деятельности службы крови Российской Федерации в 2018 г. составило 3,68. В учреждениях службы крови Северо-Западного и Центрального ФО число плазмодач от одного донора составило более 4. Показано, что в Австралии в 2017–2018 гг. доноры сдавали плазму в среднем 4,1 раза в год [14]. Согласно этому исследованию, в отдельных группах австралийских доноров с различным опытом плазмодач ожидание более высокой частоты донорства было отмечено в качестве сдерживающего фактора для продолжения плазмафереза. По этой причине принятие гибкого графика донаций плазмы является

ключом к увеличению частоты плазмодач, равно как и формирование чувства социальной ответственности, желания внести свой вклад в развитие общества, а также альтруизма.

В Республике Казахстан доля донаций плазмы снизилась с 20,4 % в 2010 г. до 11,9 % в 2015 г. [15]. Внедрение менеджмента крови пациента, диагностического мониторинга коагулопатий и использование лекарственных альтернатив переливанию плазмы привели к плавному сокращению ее заготовки в 2010–2015 гг. на 38,9 % в республике.

Несмотря на значительное сходство мотиваций к донорству крови, доноры, сдающие плазму, требуют отдельных подходов к их рекрутированию и последующему привлечению в качестве регулярных доноров плазмы [16]. По данным I. Veldhuizen и A. van Dongen [17], доноры плазмы имели более высокое стремление к донации, уверенность в эффективности собственных действий и ожидание успеха от их реализации, активную жизненную позицию и высокую сознательность, а также более низкую тревожность, чем доноры цельной крови. Мотивационные различия были выявлены между будущими донорами цельной крови и плазмы до их первой донации. Авторы делают предположение, что, хотя чувство уверенности в эффективности собственных действий необходимо для всех первичных доноров, более благоприятные когнитивные способности важны для будущих доноров плазмы. Стратегии комплектования доноров плазмы должны быть направлены на привлечение более уверенных в себе доноров, с подчеркиванием востребованности донорства плазмы. В то же время доноры отмечают и ряд препятствий для развития донорства плазмы, которые в основном носят структурный характер (необходимость сдачи плазмы в стационарных условиях при отсутствии возможностей использования мобильных пунктов и др.) [18].

Объем одной плазмодачи в течение 2008–2018 гг. в учреждениях службы крови в Российской Федерации увеличился более чем в 1,3 раза и в 2018 г. составил 510 мл (рис. 2).

При этом в учреждениях службы крови Северо-Кавказского и Уральского ФО за одну процедуру плазмафереза в среднем получали 580 мл плазмы, а Дальневосточного ФО — 410 мл (табл. 2). Наибольшее количество донорской плазмы в 2018 г. было заготовлено учреждениями службы крови Центрального ФО (более 195 тонн), в Приволжском ФО было заготовлено более 167 тонн донорской плазмы. Всего в Российской Федерации в 2018 г. было заготовлено 780 869 литров донорской плазмы. Из общего объема плазмы методом автоматического афереза в 2018 г. заготовили около 19 % компонента. Причем в учреждениях службы крови Центрального, Уральского и Приволжского ФО автоматическим аферезом было заготовлено более 20 % всей донорской плазмы.

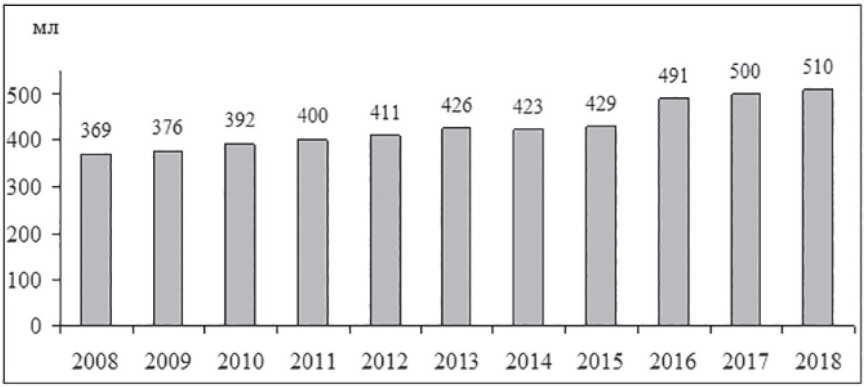


Рис. 2. Объем одной плазмодачи от доноров плазмы в Российской Федерации в 2008–2018 гг., мл

Таблица 2

Показатели заготовки плазмы в учреждениях службы крови в федеральных округах Российской Федерации в 2018 г.

Наименование ФО	Объем одной плазмодачи у доноров плазмы, мл	Количество заготовленной донорской плазмы, тыс. л	Доля плазмы, заготовленной методом автоматического афереза, %
Центральный ФО	540	195,371	22,2
Северо-Западный ФО	500	80,055	15,4
Южный ФО	510	71,714	13,0
Северо-Кавказский ФО	580	29,759	18,1
Приволжский ФО	470	167,466	22,2
Уральский ФО	580	86,345	21,1
Сибирский ФО	540	109,388	17,8
Дальневосточный ФО	410	40,767	7,9

Показано, что в Республике Беларусь заготовка плазмы крови с 2013 по 2016 г. снизилась с 100 460 до 51 999 литров [19]. Динамика заготовки плазмы методом афереза в Республике Беларусь отражает региональные особенности организации донорства плазмы; в 2015 г. доля плазмы, полученной автоматическим аферезом в республике, составила 49,1 %.

При заготовке донорской плазмы в учреждениях службы крови Российской Федерации эффективно использовались дополнительные методы обеспечения ее безопасности (табл. 3). Так, доля лейкоредуцированной плазмы в 2018 г. в учреждениях службы крови Российской Федерации составила 27,4 %. В то же время в Уральском ФО лейкоредукции было

подвергнуто 51,4 % всей донорской плазмы. Доля патогенредуцированной плазмы в службе крови в России в 2018 г. составляла 2,7 %, но в отдельных федеральных округах (Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО) патогенредукции подвергалось более 4 % всей донорской плазмы.

Таблица 3

Использование технологий обеспечения безопасности донорской плазмы в учреждениях службы крови в федеральных округах Российской Федерации в 2018 г.

Наименование ФО	Доля лейкоредуцированной плазмы, %	Доля патогенредуцированной плазмы, %
Центральный ФО	30,1	2,6
Северо-Западный ФО	32,3	4,8
Южный ФО	15,9	3,4
Северо-Кавказский ФО	16,9	4,8
Приволжский ФО	32,0	1,8
Уральский ФО	51,4	0,5
Сибирский ФО	17,9	3,5
Дальневосточный ФО	12,6	3,2

Использование методов патогенредукции увеличивает затраты на производство плазмы, но в отдельных случаях эти технологии демонстрируют более высокую эффективность, чем карантинизация плазмы [20]. Такие ситуации потенциально возможны, несмотря на высокую чувствительность лабораторных тестов по выявлению маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров [21].

Донорская плазма использовалась для клинических целей и для производства препаратов (фракционирования) (табл. 4). Так, в течение 2018 г. для приготовления лекарственных средств (раствора альбумина и иммуноглобулинов) было направлено 185 668 литров донорской плазмы. В наибольшем количестве плазму для фракционирования белков передавали учреждения службы крови Центрального ФО. В 2018 г. для переливания в медицинских организациях России было выдано 387 262 литра свежезамороженной плазмы. В наибольшем количестве требовалась свежезамороженная плазма для оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения, расположенных в Центральном ФО.

При детальном анализе установлено, что обеспеченность медицинских организаций плазмой в 2018 г. варьировала от 239 литров (Северо-Кавказский ФО) до 459 литров (Сибирский ФО) из расчета на 1000 коек.

Таблица 4

Показатели использования донорской плазмы в медицинских организациях в федеральных округах Российской Федерации в 2018 г.

Наименование ФО	Объем плазмы, переданной на фракционирование, л	Объем свежезамороженной плазмы, выданной для клинического использования, л
Центральный ФО	60 204	96 045
Северо-Западный ФО	2211	41 389
Южный ФО	9493	40 534
Северо-Кавказский ФО	8371	16 078
Приволжский ФО	48 325	76 908
Уральский ФО	49 062	27 457
Сибирский ФО	8000	63 610
Дальневосточный ФО	0	25 237

Во многих странах спрос на плазму возрастает вследствие потребности в ней заводов для фракционирования с целью получения лекарственных средств. Так, в Австралии спрос на плазму вырос в среднем на 12 % с 2008 по 2018 г., главным образом из-за увеличения производства иммуноглобулинов [14]. Рост потребности в донорской плазме в мировом масштабе в основном соответствует реализации рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения по приоритетной разработке политики и стратегии для достижения самообеспеченности различных стран донорской плазмой, препаратами фактора свертывания VIII, иммуноглобулинами и раствором альбумина [22].

Заключение

Доля доноров плазмы в структуре донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации в течение 2008–2018 гг. варьировала в пределах от 9,0 до 16,2 %, доля доноров, безвозмездно сдающих плазму, в учреждениях службы крови в 2018 г. в федеральных округах Российской Федерации — в пределах от 89,3 до 99,5 %. Объем одной плазмодачи в течение 2008–2018 гг. увеличился более чем в 1,3 раза и в 2018 г. составил 510 мл, среднее число плазмодач от одного донора — 3,68. В Российской Федерации в 2018 г. было заготовлено 780 869 литров донорской плазмы, из них методом автоматического афереза — около 19 % компонента. В течение 2018 г. для приготовления плазменных лекарственных препаратов было передано 185 668 литров донорской плазмы, для клинического использования было выдано 387 262 литра свежезамороженной плазмы.

Литература

1. Ellingson K. D., Sapiano M. R. P., Haass K. A. et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States — 2015 // Transfusion. — 2017. — Vol. 57, Suppl. 2. — P. 1588–1598.

2. Жибурт Е. Б., Зарубин М. В., Губанова М. Н. Развитие службы крови США // Трансфузиология. — 2016. — № 1. — С. 57–63.

3. Чечеткин А. В., Данильченко В. В., Алексеева Н. Н., Солдатенков В. Е. О создании центров передового опыта в службе крови // Трансфузиология. — 2019. — № 2. — С. 143–150.

4. Meara J. G., Leather A. J. M., Hagander L. et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development // Lancet. — 2015. — Vol. 386, № 9993. — P. 569–624.

5. Романенко Н. А., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // Казанский мед. журн. — 2017. — Т. 98, № 5. — С. 775–783.

6. The Marketing Research Bureau. Introduction to the plasma industry / Доступен: https://marketingresearchbureau.com/plasma-industry (дата обращения 09.01.2020).

7. Farrugia A., Grazzini G., Quinti I. et al. The growing importance of achieving national self-sufficiency in immunoglobulin in Italy. The emergence of a national imperative // Blood Transfus. — 2019. — Vol. 17, № 6. — P. 449–458.

8. De Angelis V., Breda A. Trends in plasma toll fractionation for self sufficiency of plasma-derived medicinal products in Italy // Transfus. Med. Hemother. — 2019. — Vol. 46, № 4. — P. 232–238.

9. Farrugia A., Scaramuccia D. The dynamics of contract plasma fractionation // Biologicals. — 2017. — Vol. 46, № 3. — P. 159–167.

10. Benjamin R. J., McLaughlin L. S. Plasma components: properties, differences, and uses // Transfusion. — 2012. — Vol. 52, Suppl. — P. 9S-19S.

11. Strengers P. F., Klein H. G. Plasma is a strategic resource // Transfusion. — 2016. — Vol. 56, № 12. — P. 3133–3137.

12. Критерии оценки эффективности и качества работы учреждений и подразделений службы крови. Методические рекомендации / А. В. Чечеткин, В. В. Данильченко, С. С. Бессмельцев и др. — СПб., 2015. — 24 с.

13. Уйба В. В., Эйхлер О. В., Чечеткин А. В., Данильченко В. В. Развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации // Мед. экстремальных ситуаций. — 2017. — № 1. — С. 8–13.

14. Thorpe R., Masser B. M., Nguyen L., Davison T. E. Understanding donation frequency: insights from current plasma donors // Vox. Sang. — 2019. — doi: 10.1111/vox.12861.

15. Буркитбаев Ж. К., Абдрахманова С. А., Скорикова С. В., Жибурт Е. Б. Изменение структуры доноров и донаций крови и ее компонентов в Республике Казахстан // Трансфузиология. — 2017. — № 1. — С. 15–20.

16. Beurel A., Terrade F., Lebaudy J. P., Danic B. Determinants of plasma donation: A review of the literature // Transfus. Clin. Biol. — 2017. — Vol. 24, № 3. — P. 106–109.

17. Veldhuizen I., van Dongen A. Motivational differences between whole blood and plasma donors already exist before their first donation experience // Transfusion. — 2013. — Vol. 53, № 8. — P. 1678–1686.

18. Masser B., Bagot K. Plasmapheresis: recruitment, retention and flexible donors // ISBT Science Series. — 2015. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 268–274.

19. Карпенко Ф. Н., Пиневич Д. Л., Барц В. А. и др. Показатели развития службы крови Республики Беларусь // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2017. — № 4. — С. 612–620.

20. Babigumira J. B., Lubinga S., Castro E., Custer B. Cost-utility and budget impact of methylene blue-treated plasma compared to quarantine plasma // Blood Transfus. — 2018. — Vol. 16, № 2. — P. 154–162.

21. Cappy P., Barlet V., Lucas Q. et al. Transfusion of HIV-infected blood products despite highly sensitive nucleic acid testing // Transfusion. — 2019. — Vol. 59, № 6. — P. 2046–2053.

22. Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD). WHO Expert Group // Vox. Sang. — 2012. — Vol. 103, № 4. — P. 337–342.

Collection and use of donor's plasma in the Russian Federation

O. V. Eihler[1], A. V. Chechetkin[2], V. V. Danilchenko[2], M. S. Grigoryan[2], E. A. Kiseleva[2], R. A. Plotskiy[2]

[1] Federal Medical-biological Agency, Moscow

[2] FSBI «Russian research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal medico-biological Agency», Saint Petersburg

The analysis of the main indicators of donation, collection and use of plasma in the blood service establishments of the Russian Federation was carried out. Information about plasma donors, the amount of collected plasma, ensuring its safety and clinical use is provided. It is shown that the percentage of plasma donors in the structure of blood donation and its components in the Russian Federation during 2008–2018 varied from 9.0 to 16.2 %, the volume of one plasma donation increased by more than 1.3 times, the percentage of unpaid plasma donors in blood service establishments in 2018 ranged from 89.3 to 99.5 %.

Key words: *blood service, plasma donor, fresh frozen plasma, plasma fractionation, blood components.*

Адрес для корреспонденции

Александр Викторович Чечеткин,
проф., д. м. н., директор Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России
194024, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16,
тел. +7 (812) 274-56-50
e-mail: rniiht@mail.ru

Выпуск и распределение компонентов крови в Дагестане

Х. С. Танкаева, И. А. Абдулаев, Н. С. Хизбулаева, Х. М. Магомедова, Е. Б. Жибурт

ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», г. Махачкала
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Резюме

С целью определить объем и структуру потребления компонентов крови в медицинских организациях Республики Дагестан изучили выдачу компонентов крови Республиканской станцией переливания крови в 2018 г. В 82 организации выдано 25 532 дозы компонентов крови объемом 5181,1 литра. 50 % получателей ежегодно потребляют менее 18 доз эритроцитов и 20 доз плазмы, вовсе не используют тромбоциты и криопреципитат.

Выявлены особенности потребления компонентов крови в Дагестане по сравнению с общероссийскими показателями:

• снижение отношения выданных объемов эритроцитов и плазмы;
• относительно небольшое количество выданных тромбоцитов;
• повышенная потребность в криопреципитате.

Выявлены особенности потребления компонентов крови в клиниках, оказывающих трансфузиологическую помощь детям:

• потребление более 80 % донорских тромбоцитов и криопреципитата в республике;
• средний объем дозы эритроцитов снижен на 13,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с дозами, выданными для переливания в клиники, где лечат лишь взрослых пациентов.

Соответственно, необходимо совершенствование учета не только общего объема, но и структуры получаемых компонентов крови.

Ключевые слова: *кровь, компонент крови, эритроциты, плазма, тромбоциты, криопреципитат, выдача, переливание.*

Введение

Задача станции переливания крови — обеспечить качество трансфузионной терапии в подведомственных клиниках субъекта Российской Федерации [1, 2].

Демографическая ситуация в Дагестане характеризуется увеличенной по сравнению с общероссийской смертностью и особенно высокой рождаемостью (табл. 1)[1].

Таблица 1

Население, рождаемость и смертность в России и Республике Дагестан в 2018 г.

Показатель	Население	Родилось	Умерло
Россия	146 780 720	1 604 344	1828 910
Дагестан, n	3 086 126	141 841	73 388
%	2,10	8,84	4,01

Еще особенность Дагестана — эндемичность талассемии, т. е. наличие группы пациентов, постоянно нуждающихся в переливании эритроцитов [3–6].

Потребление компонентов крови медицинскими организациями Республики Дагестан ранее не изучалось.

Цель исследования

Определить объем и структуру выдачи компонентов крови в медицинские организации Республики Дагестан.

Материалы и методы исследования

Изучили выдачу компонентов крови Республиканской станцией переливания крови (РСПК) г. Махачкалы в 2018 г. Результаты сопоставили с общероссийскими показателями [7].

Результаты анализировали с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

Результаты

Компоненты крови выдавали в 82 организации. Всего выдано 2404,6 литра эритроцитов, 2596,1 литра плазмы, 130,7 литра тромбоцитов и 50,7 литра криопреципитата (табл. 2).

Таблица 2

Объем компонентов крови, выданных в клиники Дагестана в 2018 г., мл

Показатель	Эритроциты	Плазма	Тромбоциты	Криопреципитат
Всего	2 403 608	2 596 085	130 710	50 725
Среднее	29 312,3	31 659,6	1594,0	634,1
Медиана	3797,5	4450,0	0	0
Квартиль 1	1113	830	0	0
Квартиль 3	14 403	14 615	300	250

При этом 50 % получателей ежегодно потребляют менее 18 доз эритроцитов и 20 доз плазмы, вовсе не используют тромбоциты и криопреципитат (табл. 3).

[1] Росстат. Население, демография, 2019 // http://www.rosstat.gov.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (по состоянию на 10.11.2019).

Таблица 3

Количество доз компонентов крови, выданных в клиники Дагестана в 2018 г.

Показатель	Эритроциты	Плазма	Тромбоциты	Криопреципитат
Всего	10 164	10 884	2455	2029
Среднее	124,0	132,7	29,9	25,4
Медиана	17,5	19,5	0	0
Квартиль 1	4	4	0	0
Квартиль 3	62	59	6	10

За исключением криопреципитата, доля выдаваемых в Дагестане компонентов крови в общероссийском масштабе существенно ниже соответствующей доли населения региона (табл. 4 и 1). При этом обращает на себя внимание диспропорция: если соотношение выданных объемов эритроцитов и плазмы в России составляет 1,24, то в Дагестане — 0,93. Относительно небольшое количество выданных тромбоцитов можно объяснить развивающимся статусом онкогематологической помощи [8–10]. В то же время высокая потребность в криопреципитате — следствие грамотности трансфузионной коррекции коагулопатии [11, 12], в первую очередь в акушерской практике.

Таблица 4

Общероссийская доля компонентов крови, выданных в организации Дагестана в 2018 г.

Показатель	Эритроциты, л	Плазма, л	Тромбоциты, доз	Криопреципитат, доз
Россия, всего	585 030,1	473 470,8	897 529,0	42 809,0
Дагестан, абс.	2403,6	2596,1	2455,0	2029,0
%	0,41	0,55	0,27	4,74

В течение 2018 г. 37 доз эритроцитов (0,4 %) РСПК выдала семи организациям, не переливающим кровь, но использующим ее для производственных и научных целей.

Еще одна важная проблема — удовлетворение потребности клиник в дозах компонентов крови небольшого объема, использующихся для переливания детям. Такие дозы получают девять организаций.

Клиники, оказывающие помощь детям, потребляют более 80 % донорских тромбоцитов и криопреципитата в республике (табл. 5). Ведение учета выдачи детских доз малого объема действующими нормативами не предусмотрено, но объем дозы эритроцитов, выданных в организации, оказывающие в том числе педиатрическую помощь, значимо (t-критерий 3,61, $p < 0,001$) меньше, чем объем аналогичных доз, выданных для переливания в клиники, где лечат лишь взрослых пациентов. Различий объема других компонентов крови, выданных в две указанные группы клиник, не зарегистрировано (табл. 6).

Таблица 5

Количество доз компонентов крови, выданных в организации Дагестана, переливающие кровь взрослым и детям, в 2018 г., n (%)

Реципиенты	Эритроциты	Плазма	Тромбоциты	Криопреципитат
Взрослые	5592 (55,2)	4578 (42,1)	449 (18,3)	391 (19,3)
Взрослые и дети	4535 (44,8)	6306 (57,9)	2006 (81,7)	1638 (80,7)

Таблица 6

Объем доз компонентов крови, выданных в организации Дагестана, переливающие кровь взрослым и детям, в 2018 г., среднее ± стандартное отклонение

Реципиенты	Эритроциты, мл	Плазма, мл	Тромбоциты, мл
Взрослые	270,5 ± 6,7	255,9 ± 13,7	59,5 ± 3,7
Взрослые и дети	234,4 ± 27,3*	247,3 ± 44,9	59,9 ± 6,3

Примечание: * — $p < 0,001$.

Заключение

Впервые проведено исследование объема выдачи компонентов крови в клиники Республики Дагестан.

В 2018 г. в 82 организации выдано 25 532 дозы компонентов крови объемом 5181,1 литра. Действующий норматив для квалификации СПК предполагает учет объема заготавливаемых «литров донорской крови и ее компонентов в год»[2], однако порядок этого учета не определен.

Медико-географические особенности Дагестана сформировали ситуацию, при которой 50 % получателей ежегодно потребляют менее 18 доз эритроцитов и 20 доз плазмы, вовсе не используют тромбоциты и криопреципитат. Формально следуя установленному нормативу[3], получается, что эти небольшие больницы должны содержать запас компонентов крови в объеме 23 мл и менее, что вряд ли практично.

Выявлены особенности потребления компонентов крови в Дагестане по сравнению с общероссийскими показателями:

- снижение отношения выданных объемов эритроцитов и плазмы;
- относительно небольшое количество выданных тромбоцитов;
- повышенная потребность в криопреципитате.

---

[2] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28.03.2012 № 278н «Об утверждении требований к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, и перечня оборудования для их оснащения».

[3] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.07.2013 № 478н «Об утверждении норматива запаса донорской крови и/или ее компонентов, а также порядка его формирования и расходования».

Выявлены особенности потребления компонентов крови в клиниках, оказывающих трансфузиологическую помощь детям:

• потребление более 80 % донорских тромбоцитов и криопреципитата в республике;

• средний объем дозы эритроцитов снижен на 13,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с дозами, выданными для переливания в клиники, где лечат лишь взрослых пациентов.

Соответственно, необходимо совершенствование учета не только общего объема, но и структуры получаемых компонентов крови.

Литература

1. Жибурт Е. Б., Чемоданов И. Г., Аверьянов Е. Г., Кожемяко О. В. Особенности переливания крови в субъектах Российской Федерации // Трансфузиология. — 2018. — Т. 19, № 1. — С. 4–10.

2. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Жибурт Е. Б. Централизация производственной трансфузиологии в Республике Крым // Трансфузиология. — 2018. — Т. 19, № 4. — С. 15–22.

3. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Переливание компонентов крови в детской больнице // Вестн. службы крови России. — 2014. — № 1. — С. 32–34.

4. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Миниатюризация гемотрансфузий в детской больнице // Вестн. службы крови России. — 2015. — № 1. — С. 59–61.

5. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Эволюция службы крови детской клинической больницы // Вестник службы крови России. — 2015. — № 2. — С. 43–46.

6. Танкаева Х. С., Жибурт Е. Б. Переливание крови при талассемии у детей // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2018. — № 1 (26). — С. 71–77.

7. Чечеткин А. В., Данильченко В. В., Григорьян М. Ш. и др. Показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2018 году // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 3. — С. 4–13.

8. Шевченко Ю. Л., Жибурт Е. Б., Шестаков Е. А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 14–21.

9. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Шестаков Е. А., Исмаилов Х. Г. Потребность клиники в компонентах крови изменяется // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 60–67.

10. Губанова М. Н., Серба И. К., Шестаков Е. А. и др. Эволюция переливания крови в Пироговском центре // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2017. — Т. 12, № 4 (часть 2). — С. 90–92.

11. Жибурт Е. Б., Чемоданов И. Г., Шестаков Е. А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее // Гематология и трансфузиология. — 2019. — Т. 64, № 1. — С. 16–20.

12. Чемоданов И. Г., Федотов П. А., Шестаков Е. А. и др. Применение криопреципитата при острой массивной кровопотере // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 1. — С. 49–54.

Delivery and distribution of blood components in Dagestan

H. S. Tankaeva, I. A. Abdulaev, N. S. Khizbulaeva, H. M. Magomedova, E. B. Zhiburt

Republican blood transfusion station, Makhachkala

Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

For the purpose to determine the volume and structure of the consumption of blood components in medical organizations of the Republic of Dagestan, the delivery of blood components by the Republican blood transfusion station RSPK in 2018 has been studied. 25,532 units of blood components with volume of 5181,1 liters were given to 82 organizations. 50 % of these organizations consume less than 18 units of red blood cells and 20 units of plasma annually; platelets and cryoprecipitate are not used at all.
The features of the consumption of blood components in Dagestan are revealed in comparison with the all-Russian indicators:
• a decrease in the ratio of the issued volumes of red blood cells and plasma;
• a relatively small number of issued platelets;
• increased need for cryoprecipitate.
The features of the consumption of blood components in clinics that provide transfusiological care to children are revealed:
• consumption of more than 80 % of donor platelets and cryoprecipitate in the Republic;
• the average volume of red blood cells unit is reduced by 13.3 % ($p < 0.001$) compared with the units issued for transfusion to clinics where only adult patients are treated. Accordingly, it is necessary to improve the accounting of not only the total volume, but also the structure of the obtained blood components.

Key words: *blood, blood component, red blood cells, plasma, platelets, cryoprecipitate, delivery, transfusion.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
профессор, д. м. н., заведующий кафедрой трансфузиологии
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России
105203, г. Москва, Нижняя Первомайская ул., 70,
тел. +7 (495) 211-79-51
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Применение криоконсервированного концентрата тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении

А. В. Лянгузов[1], С. В. Игнатьев[1], Ф. С. Шерстнев[1], С. В. Утемов[1], С. Л. Калинина[1], О. Ю. Сергунина[1], А. Ю. Буланов[2], И. П. Счастливцева[1]

[1] ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», г. Москва

Резюме. Заместительная терапия концентратом тромбоцитов является важнейшим методом лечения пациентов с глубокой тромбоцитопенией в различных областях медицины. Срок хранения нативного концентрата тромбоцитов ограничен 5–7 днями. Криоконсервирование кровяных пластинок позволяет значительно удлинить срок их хранения, создать резерв HLA- и HPA-типированных тромбоцитов, проводить карантинизацию, что снижает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций. При этом холодовое воздействие вызывает структурные и функциональные изменения тромбоцитов. Проведен анализ использования криоконсервированного концентрата тромбоцитов (ККТ) *in vitro* и *in vivo* при глубокой тромбоцитопении у 42 больных гемобластозами. Как *in vitro*, так и *in vivo* выявлено, что применение ККТ при выраженной тромбоцитопении улучшает вязко-эластические свойства сгустка крови, по данным тромбоэластографии, несмотря на значительное угнетение агрегации. Клиническое применение ККТ является эффективным методом купирования кровотечений, обусловленных тромбоцитопенией. Положительный эффект ККТ на гемостаз является кратковременным вследствие быстрого клиренса кровяных пластинок из кровотока. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку методов продления циркуляции в кровяном русле пластинок, подвергшихся холодовому воздействию.

Ключевые слова: *тромбоцитопения, гемобластозы, криоконсервированный концентрат тромбоцитов, гемостаз, тромбоэластография.*

Введение

Появление возможности использования заместительной терапии концентратом тромбоцитов (КТ) в середине XX в. — важнейшее достижение

трансфузионной медицины, благодаря которому обеспечена коррекция тяжелой тромбоцитопении в различных клинических ситуациях [1]. Ежегодно в мире наблюдается увеличение потребления КТ. Рост числа трансфузий КТ в США с 2011 по 2013 г. составил 15,8 % (перелито 1,3 млн доз) [2]. В России число донаций тромбоцитов с 2014 по 2015 г. возросло на 5,8 % (с 39 895 до 42 215 донаций) [3].

Роль тромбоцитов в поддержании гемостаза многообразна. Они являются основой его сосудисто-тромбоцитарного звена. Мембрана тромбоцита служит местом реализации коагуляционных процессов, фиксируя на своей поверхности теназный и протромбиназный комплексы. Тромбоциты вместе с нитями фибрина составляют морфологическую основу структуры тромба, а также обеспечивают трофику эндотелия. Кровяные пластинки содержат более 700 различных белков, и менее половины из них на сегодняшний день изучены [4].

Высокая потребность в обеспечении КТ существует в различных сферах медицины. Для улучшения результатов лечения и увеличения общей и бессобытийной выживаемости у гематологических больных применяются интенсивные методы химиотерапии, трансплантационные технологии. Снижение риска геморрагических осложнений во многом зависит от своевременной заместительной терапии КТ. Потребность в трансфузиях значительно возрастает при развитии рефрактерности к переливаниям КТ [5]. Важнейшей причиной гибели пациентов с травмой (5–8 млн человек ежегодно) является острая массивная кровопотеря [6]. Более 90 % из них гибнет в течение первых 24 часов [7]. Раннее и агрессивное использование гемокомпонентной терапии, в том числе КТ, радикально улучшает исходы лечения геморрагического шока, купируя развитие коагулопатии и снижая объем кровопотери [8].

Основным недостатком заместительной терапии нативным КТ является ограниченный срок его хранения, который не превышает 7 дней. В ряде случаев невозможно обеспечить своевременную заместительную терапию нативным КТ, например, в условиях массивной кровопотери при сочетанной травме, в том числе боевой. Поиск и активация донора, соблюдение регламента заготовки тромбоцитов требуют значительных затрат времени и могут быть определяющими в судьбе пациента. Эти обстоятельства побуждают искать способы длительного хранения кровяных пластинок, чтобы обеспечение этой трансфузионной средой стало возможным в кратчайшие сроки. Одним из наиболее перспективных методов длительного хранения КТ является криоконсервация, позволяющая создать резерв HLA- и HPA-типированных тромбоцитов. Это позволяет формировать банк криоконсервированного концентрата тромбоцитов (ККТ), а также проводить карантинизацию, что значительно снижает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций [9]. Вместе с тем в процессе криоконсервирования

в тромбоцитах происходят необратимые изменения, включая трансформацию [10], дегрануляцию, экспрессию Р-селектина на поверхности клетки [11] и другие, что может вести к функциональной неполноценности ККТ.

В свете изложенного представляется обоснованным исследование функциональных изменений тромбоцитов при криоконсервировании, проведение комплексной оценки влияния ККТ на гемостаз с помощью тромбоэластографии (ТЭГ), а также анализ клинической эффективности их применения. Известно, что ТЭГ не только широко применяется в клинической практике для определения вязко-эластических свойств сгустка крови, но и может использоваться для оценки качества ККТ, находящихся в банках долгосрочного хранения компонентов крови [12].

Цель. Оценить влияние криоконсервированного концентрата тромбоцитов на гемостаз при глубокой тромбоцитопении.

Материалы и методы

КТ получали выделением из цельной донорской крови аппаратным аферезом. Тромбоциты подвергали низкотемпературному замораживанию в контейнерах для криоконсервирования MACO BIOTEC (MACOPHARMA S. A., France) под защитой криоконсерванта «Тромбокриодмац» по двухэтапной экспоненциальной программе. Перед применением ККТ размораживали с помощью электроразмораживателя «Лидмелт» (ООО «ЛИДКОР», Россия).

Влияние ККТ на гемостаз изучено у 42 больных гемобластозами с тяжелой тромбоцитопенией (количество тромбоцитов менее 20×10^9/л). Медиана возраста — 49 лет. Мужчин — 18 (43 %), женщин — 24 (57 %). Больных острым миелобластным лейкозом — 22 (52 %), острым лимфобластным лейкозом — 8 (19 %), множественной миеломой — 6 (14 %), неходжкинской лимфомой — 4 (10 %), других — 2 (5 %). Все пациенты разделены на две группы, сходные по демографическим показателям и нозологической принадлежности. В группе 1 исследование влияния ККТ на гемостаз проведено *in vitro* у 24 пациентов, в группе 2 исследование проведено у 18 человек in vivo, до и после переливания ККТ с целью купирования геморрагического синдрома.

Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Japan). Функцию тромбоцитов оценивали с использованием агрегометра «Биола» (производитель НПФ «Биола», г. Москва) с индукторами агрегации: АДФ в конечной концентрации 2,5 мкг/мл, адреналин — 2,5 мкг/мл, коллаген — 2,0 мг/мл. При анализе агрегатограмм определяли общий характер кривой, а также степень и скорость агрегации по светопропусканию и радиусу конгломератов. С учетом ограничений использования оптической агрегатометрии при тромбоцитопении функцию тромбоцитов исследовали в концентрате тромбоцитов после размораживания и *in vitro* после смешивания ККТ с кровью пациента. Для характеристики вязко-эластических свойств сгустка крови использо-

вали тромбоэластограф TEG 5000 (Haemoscope Corporation, Niles, IL). Применяли нативную ТЭГ без стимуляторов. Оценивали интервал R (время до начала образования сгустка; мин.), интервал K (скорость образования сгустка — увеличение амплитуды с 2 до 20 мм; мин.), угол альфа (α) — угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания, и максимальную амплитуду (MA, мм) — показатель прочности образовавшегося сгустка. Уровень фибриногена определяли по методу Клауса с использованием коагулологического анализатора Sta Compact Max (Stago, France). Исследования в группе 1 проводили до и после смешивания образца крови пациента с ККТ, в группе 2 — до и после (4–24 часа) переливания. Пропорцию объема ККТ и образца крови в группе 1 определяли так, чтобы она соответствовала стандартному соотношению дозы тромбоцитов при переливании (3×10^{11}/л) объему циркулирующей крови.

Статистическая обработка производилась с использованием программы Statistica 7.0 (Statsoft). Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Сравнение результатов производилось с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Количество тромбоцитов в ККТ составило $1740 \pm 276 \times 10^9$/л. Число тромбоцитов до применения ККТ у пациентов обеих групп не различалось и в среднем составило $13 \pm 5{,}2 \times 10^9$/л. В группе 1 добавление ККТ к пробе крови привело к увеличению количества кровяных пластинок до $52 \pm 7{,}6 \times 10^9$/л ($t = 2{,}63$, $p = 0{,}012$). При подсчете их числа через 4–24 часа после переливания ККТ достоверного увеличения не установлено (не превысило 20×10^9/л). Это объясняется быстрым клиренсом тромбоцитов, подвергшихся холодовому воздействию, из кровеносного русла [13]. Механизмы этого феномена связаны с группированием субъединиц фактора Виллебранда на мембране клетки. Причем кратковременное охлаждение тромбоцитов ведет к их распознаванию рецепторами печеночных макрофагов и элиминацией ретикулоэндотелиальной системой. Более значительное холодовое воздействие приводит к дальнейшему изменению пространственной структуры мультимеров фактора Виллебранда и связыванию его субъединиц с галактозой и сиаловой кислотой. Это, в свою очередь, вызывает быстрое поглощение тромбоцитов клетками печени благодаря их связыванию с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов (рецепторы Ashwell-Morel) [14].

При исследовании ТЭГ в обеих группах обнаружены значительные изменения вязко-эластических свойств сгустка крови (табл. 1).

Таблица 1

Влияние применения ККТ на изменение параметров ТЭГ

Параметры ТЭГ	Норма	**До ККТ**	**После ККТ**	**Значение p**
Интервал R, мин. (гр. 1)	12–26	39,6 ± 34,9	9,6 ± 9,4	0,000
Интервал R, мин. (гр. 2)		21,1 ± 14,6	12,7 ± 9,2	0,056
Интервал K, мин. (гр. 1)	3–13	13,5 ± 3,6	3,3 ± 2,2	0,000
Интервал K, мин. (гр. 2)		25,3 ± 16,3	7,5 ± 5,7*	0,000
Угол α, ° (гр. 1)	14–46	10,6 ± 10,5	49,5 ± 20,5	0,000
Угол α, ° (гр. 2)		13,7 ± 10,7	35,1 ± 18,4**	0,000
МА, мм (гр. 1)	42–63	14,9 ± 10,7	42,6 ± 17,7	0,000
МА, мм (гр. 2)		20,6 ± 14,2	39,16 ± 14,9	0,002

Примечание: * — различия интервала K между группами 1 и 2 после применения ККТ (p = 0,005); ** — различия угла α между группами 1 и 2 после применения ККТ (p = 0,032).

Выявлен выраженный прокоагулянтный эффект ККТ, причем в отношении некоторых показателей отмечены гиперкоагуляционные изменения. При исследовании ТЭГ *in vitro* установлено более выраженное укорочение интервала K (t = –2,97, p = 0,005) и увеличение угла α (t = 2,21, p = 0,032) по сравнению с группой 2. Такие изменения, по мнению L. Johnson и соавт., обусловлены тем, что тромбоциты, подвергшиеся холодовому воздействию, обладают более выраженным гемостатическим эффектом, чем нативные [15]. Повышенная прокоагулянтная активность криоконсервированных пластинок является следствием изменений их фенотипа. Это трансформирование вызвано появлением фосфатидилсерина на клеточной мембране, который обеспечивает фиксацию факторов коагуляции, приводя к быстрой генерации тромбина и повышая эффективность свертывания [16, 17]. Дополнительным механизмом высокой прокоагулянтной активности ККТ является образование в процессе криоконсервирования большого количества тромбоцитарных микровезикул, обладающих более значительным влиянием на генерацию тромбина, чем сами тромбоциты [18, 19]. Значимые гиперкоагуляционные изменения в группе 1 обусловлены, по нашему мнению, отсутствием клиренса тромбоцитов *in vitro*. В рамках данного исследования для исключения влияния коагуляционного звена гемостаза на изучаемые явления оценен уровень фибриногена. В исследуемых группах этот показатель составил 5,05 ± 1,89 г/л. Статистически достоверных различий динамики концентрации фибриногена до и после использования ККТ не выявлено.

При исследовании функции тромбоцитов агрегация была угнетена как в самом ККТ, так и в пробах крови после смешивания с ККТ (табл. 2).

Таблица 2

Функция тромбоцитов в исследуемых образцах

Показатель	Норма	ККТ	Кровь + ККТ
Агрегация с АДФ, %	50–70	3,4 ± 0,5	7,7 ± 3,4
Агрегация с адреналином, %	50–70	4,4 ± 3,2	6,7 ± 4,0
Агрегация с коллагеном, %	50–70	2,6 ± 0,8	11,4 ± 5,6*

Примечание:* — различия достоверны по сравнению с агрегацией, стимулированной коллагеном в ККТ (t = –2,5; p = 0,029).

Значительное снижение агрегационных свойств тромбоцитов выявлено при взаимодействии со всеми иследуемыми индукторами агрегации. Это соответствует данным L. Waters и соавт., показавших, что криоконсервация вызывает драматические изменения фенотипа тромбоцитов и делает их в значительной степени невосприимчивыми к стимуляции агонистами, вероятно, из-за отклонений в передаче клеточных сигналов [20]. При этом существует несоответствие между снижением функциональных свойств кровяных пластинок и их прокоагулянтной активностью. S. F. Khuri и соавт. показали, что снижение агрегационных свойств, pH и некоторых других показателей не влияет на высокую клиническую эффективность применения ККТ [21]. Это подтверждается данными о трансфузиях ККТ в группе 2. Переливание ККТ хорошо переносилось пациентами. В одном случае трансфузия ККТ сопровождалась ухудшением параметров инвазивной вентиляции легких, что, вероятно, было связано с течением основного заболевания. Клиническая оценка эффективности применения ККТ приведена в таблице 3 с использованием шкалы кровотечения по классификации ВОЗ.

Таблица 3

Клиническая оценка влияния криоконсервированного концентрата тромбоцитов на купирование геморрагического синдрома

Градация кровотечения по ВОЗ	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4
Количество случаев / гемостатический эффект переливания ККТ, %	2/2 (100 %)	7/9 (78 %)	3/5 (60 %)	1/2 (50 %)

Несмотря на отсутствие прироста количества тромбоцитов в анализе периферической крови после переливания ККТ, купирования кровотечения удалось достичь в 100 % случаев при кровоточивости 1-й степени (Grade I по классификации ВОЗ), в 78 % случаев — при 2-й степени, в 60 % — при 3-й степени и у одного из двух пациентов — при 4-й степени. У остальных для купирования кровотечения потребовалось применение дополнительных

средств, влияющих на гемостаз, таких как СЗП, концентрат протромбинового комплекса и пр., либо хирургическое вмешательство.

При исследовании агрегации в пробах крови, смешанных с ККТ, отмечено улучшение функции тромбоцитов. Выявлено достоверное увеличение агрегации при стимуляции коллагеном ($t = -2,5$; $p = 0,029$). Этот феномен подтверждается данными M. T. Santos и соавт., показавшими, что некоторые клетки крови, в частности эритроциты, улучшают агрегационные свойства тромбоцитов. Такой эффект усиливается с увеличением концентрации эритроцитов [22]. C. Klatt и соавт. выявили, что для осуществления эффективного гемостаза необходимы межклеточные взаимодействия между эритроцитами и тромбоцитами. Это взаимодействие осуществляется прямым

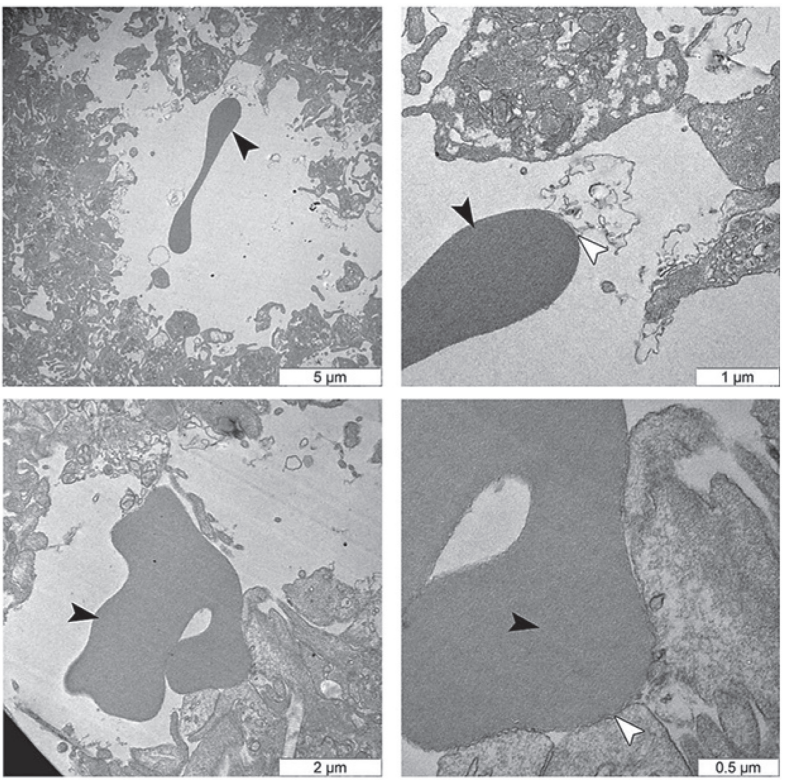


Рис. 1. Прямые межклеточные контакты, необходимые для взаимодействия тромбоцитов и эритроцитов. Электронная микроскопия тромбов. Слева — обзорные изображения межклеточных контактов, справа — детализированные. Черными стрелками показаны эритроциты, белыми — межклеточные контакты эритроцитов и тромбоцитов [23]

контактом названных клеточных элементов посредством рецептора CD95, ответственного за апоптоз. Результатом такого контакта является появление фосфатидилсерина на поверхности эритроцита, что, в свою очередь, способствует увеличению генерации тромбина и нормальному тромбообразованию [23] (рис. 1).

W. R. Parrish и соавт. также показали, что присутствие в КТ других клеточных компонентов важно для осуществления таких функций пластинок, как генерация тромбина, ретракция сгустка и высвобождение тромбоцитарного фактора роста [24].

Заключение

Длительный срок хранения и высокая клиническая эффективность определяют перспективы использования ККТ для заместительной терапии глубокой тромбоцитопении в ургентных ситуациях при невозможности обеспечения нативным КТ. Необходимы дальнейшие исследования для понимания того, как криоконсервированные тромбоциты достигают своего гемостатического эффекта после переливания. Разработка методов продления циркуляции в кровяном русле тромбоцитов, подвергшихся холодовому воздействию, является перспективным направлением научного поиска. По мнению некоторых исследователей [14], одним из таких методов может быть использование гликозилирования и сиалилирования гликанов на поверхности тромбоцитов или ингибирование физиологической активности сиалидазы.

Выводы

Применение ККТ при глубокой тромбоцитопении улучшает вязко-эластические свойства сгустка крови, несмотря на снижение функциональных показателей тромбоцитов.

Использование ККТ является эффективным методом купирования кровотечений, обусловленных тромбоцитопенией, при отсутствии нативного КТ.

ККТ обладают кратковременным эффектом вследствие быстрого клиренса из кровотока тромбоцитов, подвергшихся холодовому воздействию.

Литература:

1. Hillyer C. D., ed. Blood Banking and Transfusion Medicine, Basic Principles And Practice. — Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier, 2007. — P. 308–310.

2. Whitaker B., Rajbhandary S., Kleinman S. et al. Trends in United States blood collection and transfusion: results from the 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey // Transfusion. — 2016. — № 9. — P. 2173–2183.

3. Чечеткин А. В., Данильченко В. В., Григорьян М. Ш. и др. Основные итоги деятельности службы крови Российской Федерации в 2015 году // Трансфузиология. — 2016. — № 3. — С. 4–12.

4. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. — Москва: НЬЮДИАМЕД, 2015. — 116 с., ил.

5. Wang J., Xia W., Deng J., Xu X., Shao Y. et al. Analysis of platelet-reactive alloantibodies and evaluation of cross-match-compatible platelets for the management of patients with transfusion refractoriness // Transfusion Medicine. — 2018. — № 1. — P. 40–46.

6. Spahn D. R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline // Critical Care. — 2013. — № 17. — R. 76.

7. Holcomb J. B., del Junco D. J., Fox E. E. et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks // JAMA Surgery. — 2013. — Vol. 148. — P. 127–136.

8. Bohoněk M. Cryopreservation of Platelets: Advances and Current Practice/ Bozkurt Y., ed. Cryopreservation Biotechnology in Biomedical and Biological Sciences. — https://www.intechopen.com/books/cryopreservation-biotechnology-in-biomedical-and-biological-sciences/cryopreservation-of-platelets-advances-and-current-practice IntechOpen (дата обращения 07.08.2019).

9. Высочин И. В., Кобзева Е. Н., Костин А. И. Обеспечение иммунологической и инфекционной безопасности путем криоконсервирования тромбоцитов // Трансфузиология. — 2016. — Т. 17, № 2. — Прил. 1: Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови: тезисы докл. II Евраз. конгр. — С. 14–15.

10. Zuker M. B., Borrelli J. Reversible alterations in platelet morphology produced by anticoagulants and by cold // Blood. — 1954. — № 6. — P. 602–608.

11. Sandgren P., Hansson M., Gulliksson H., Shanwell A. Storage of buffy-coat-derived platelets in additive solutions at 4 degrees C and 22 degrees C: flow cytometry analysis of platelet glycoprotein expression // Vox Sanguinis. — 2007. — Vol. 93 (1). — P. 27–36.

12. Bontekoe I. J., van der Meer P. F., de Korte D. Determination of thromboelastographic responsiveness in stored single-donor platelet concentrates // Transfusion. — 2014. — № 6. — P. 1610–1618.

13. Hoffmeister K. M., Felbinger T. W., Falet H. et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets // Cell. — 2003. — № 1 — P. 87–97.

14. Rumjantseva V., Hoffmeister K. M. Novel and unexpected clearance mechanisms for cold platelets // Transfusion apheresis science. — 2010. — Vol. 42 (1). — P. 63–70.

15. Johnson L., Coorey C. P., Marks D. C. The hemostatic activity of cryopreserved platelets is mediated by phosphatidylserine-expressing platelets and platelet microparticles // Transfusion. — 2014 — № 8. — P. 1917–1926.

16. Barnard M. R., Macgregor H., Ragno G. et al. Fresh, liquid preserved, and cryopreserved platelets: adhesive surface receptors and membrane procoagulant activity // Transfusion. — 1999. — № 39. — P. 880–888.

17. Freyssinet J. M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties // Thrombosis Research. — 2010. — Vol. 125 (1). — P. 46–48.

18. Sinauridze E. I., Kireev D. A., Popenko N. Y. et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets // Thrombosis and Haemostasis. — 2007. — № 97. — P. 425–434.

19. Eker İ., Yılmaz S., Çetinkaya R. A. et al. Generation of Platelet Microparticles after Cryopreservation of Apheresis Platelet Concentrates Contributes to Hemostatic Activity // Turkish Journal of Hematology. — 2017. — Vol. 34 (1). — P. 64–71.

20. Waters L., Padula M. P., Marks D. C., Johnson L. Cryopreserved platelets demonstrate reduced activation responses and impaired signaling after agonist stimulation // Transfusion. — 2017. — № 12. — P. 2845–2857.

21. Khuri S. F., Healey N., MacGregor H. et al. Comparison of the effects of transfusions of cryopreserved and liquid-preserved platelets on hemostasis and blood loss after cardiopulmonary bypass // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 1999 — № 1. — P. 172–184.

22. Santos M. T., Vallés J., Aznar J., Pérez-Requejo J. L. Role of red blood cells in the early stages of platelet activation by collagen // Thrombosis and Haemostasis. — 1986. — № 3. — P. 376–81.

23. Klatt C., Krüger I., Zey S. et al. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis // Journal of Clinical Investigation. — 2018 — № 9. — P. 3906–3925.

24. Parrish W. R., Roides B., Hwang J. et al. Normal platelet function in platelet concentrates requires non-platelet cells: a comparative *in vitro* evaluation of leucocyte-rich (type 1a) and leucocyte-poor (type 3b) platelet concentrates // BMJ Open Sport & Exercise Medicine. — 2016. — № 2. — e000071. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117029/ (дата обращения 18.09.2019).

The use of cryopreserved platelets in severe thrombocytopenia

A. V. Lyanguzov[1], S. V. Ignatyev[1], F. S. Sherstnev[1], S. V. Utemov[1], S. L. Kalinina[1], O. Yu. Sergunina[1], A. Yu. Bulanov[2], I. P. Schastlivtseva[1]

[1] The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agence

[2] City Clinical Hospital № 52 of Moscow Healthcare Department

Platelet transfusion is the most important medical procedure for deep thrombocytopenia in various fields of medicine. The dating period of room temperature-stored platelets is short (5–7 days). Cryopreservation significantly increases the shelf life of platelet concentrates, allows them to be quarantined reducing the risk of transmission of blood-borne infections and permits to create a bank of HLA- and HPA-typed platelets. However, chilled platelets cause serious changes in structure and function. The data on the use of cryopreserved platelet concentrate in severe thrombocytopenia in 42 patients with hemoblastosis were analyzed *in vitro* and *in vivo*. The use of cryopreserved platelets in deep thrombocytopenia improves the visco-elastic properties of a blood clot according to thromboelastography both *in vitro* and *in vivo*, despite significant inhibition of aggregation. Cryopreserved platelets transfusion is an effective method of stopping bleeding due to severe thrombocytopenia, despite the rapid clearance of blood platelets from the bloodstream. Further research is needed to develop methods for prolonging the circulation in the bloodstream of cryopreserved platelets.
Key words: *thrombocytopenia, hemoblastosis cryopreserved platelets, hemostasis thromboelastography.*

Адрес для корреспонденции

Алексей Владимирович Лянгузов,
к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела химиотерапии и трансплантации костного мозга
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России)
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72,
тел. +7 (912) 720-39-40
e-mail: dedalex@bk.ru

Трансфузионная зависимость у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией: патогенез, возможности коррекции, роль таргетной терапии

Е. Р. Шилова[1], Н. А. Романенко[1], Т. В. Глазанова[1], Ж. В. Чубукина[1], И. И. Кострома[1], С. В. Волошин[1, 2, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

[2] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Резюме. Работа посвящена проблеме коррекции анемии у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Проанализированы данные литературы и собственный опыт заместительной гемокомпонентной и таргетной терапии ингибиторами комплемента (препараты экулизумаба) у пациентов данной группы. Подтверждено участие нескольких факторов в формировании анемии и трансфузионной зависимости у больных ПНГ, включая комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз и костномозговую недостаточность, а также возможное присоединение аутоиммунного компонента с внесосудистым гемолизом. Приведены результаты наблюдения 22 больных с размером ПНГ-клона, превышающим 10 %. Отмечено, что признаки высокой активности заболевания выявлялись при размерах ПНГ-клона, превышающих 30 %, а трансфузии эритроцитов для коррекции анемии

требовались больным из наблюдаемой группы с величиной клона от 48,1 % и более. Установлено, что наиболее значимую роль в формировании высокой потребности в заместительной гемокомпонентной терапии играет не величина патологического клона, а глубина аплазии костного мозга при вариантах ПНГ, ассоциированных с апластической анемией. В снижении трансфузионной зависимости у пациентов с ПНГ имеет большое значение таргетная терапия. Несмотря на то что стойкого полного восстановления уровня гемоглобина удается добиться у ограниченной части больных, положительный эффект в виде значительного снижения трансфузионной зависимости наблюдается у всех пациентов.
Ключевые слова: *пароксизмальная ночная гемоглобинурия, апластическая анемия, трансфузионная зависимость, таргетная терапия, экулизумаб.*

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое заболевание, обусловленное приобретенным клональным расстройством гемопоэтических стволовых клеток с повышенной чувствительностью мембран клеток клона к комплементу за счет сниженной экспрессии гликозил-фосфатидилинозитольных (ГФИ) якорных белков на поверхности клеток крови. В результате этого клонального расстройства нарушается синтез ГФИ — гликолипидов, с помощью которых к мембранам клеток крепятся защищающие клетки крови от воздействия терминальных компонентов системы комплемента белки. Якорные протеины обеспечивают защиту собственных клеток от деструктивного воздействия активированного комплемента, предотвращают образование мембран-атакующего комплекса (МАК), формируя защитный барьер эритроцитов от комплемент-обусловленного лизиса. Клетки крови с подобным дефектом якорных протеинов называют ПНГ-клоном. Соматическая мутация в кодирующем якорные белки гене PIG-A гемопоэтических стволовых клеток закономерно ведет к появлению аномальной популяции эритроцитов с отсутствием на их мембране белков CD55 (фактора, ускоряющего инактивацию комплемента) и CD59 (мембранного ингибитора реактивного лизиса), что, в свою очередь, приводит к постоянному комплемент-опосредованному внутрисосудистому гемолизу и развитию анемии у значительной части больных.

В настоящее время стандартом диагностики ПНГ-клона является метод высокочувствительной проточной цитометрии с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 для эритроидных клеток, CD24/FLAER для гранулоцитов, CD14/FLAER для моноцитов. Такая методика позволяет не только с высокой точностью определять процентное содержание популяции клеток крови с дефицитом ГФИ-якорных протеинов (ПНГ-клон), но и дифференцировать популяции эритроцитов с частичным дефектом

(тип II) и с полным отсутствием ГФИ-якорных протеинов (тип III). Для наиболее достоверной оценки общего размера клона используется величина клона, определенного среди гранулоцитов [1, 2].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с другими патологическими состояниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, в первую очередь с апластической анемией (АА). Выделяют три клинические формы заболевания:

• Классическую ПНГ с наличием значимого патологического клона, клинически и лабораторно выраженного гемолиза при отсутствии дефинитивных признаков других гематологических заболеваний.

• ПНГ, связанную с другими синдромами костномозговой недостаточности (АА/ПНГ, реже с миелодиспластическим синдромом, крайне редко с первичным миелофиброзом).

• Субклиническую ПНГ с отсутствием клинических и лабораторных признаков гемолиза и наличием минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом (как правило, менее 1 % среди лейкоцитов).

Последняя форма самостоятельного клинического значения не имеет и выявляется на фоне других синдромов костномозговой недостаточности [3, 4, 5]. При апластической анемии, ассоциированной с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (АА/ПНГ), величина патологического клона исходно может быть различной. У части больных наблюдается постепенное нарастание небольшого на первых этапах ПНГ-клона, появление признаков внутрисосудистого гемолиза и трансформация в классическую гемолитическую ПНГ. Чаще наблюдается переход в классическую гемолитическую ПНГ при восстановлении костномозгового кроветворения при АА, но возможно и сочетание двух заболеваний.

Первые клинические и лабораторные проявления заболевания, связанные с наличием ПНГ-клона и внутрисосудистым гемолизом, определяются, как правило, при его размерах свыше 10 % от общей популяции клеток крови [1, 4, 5, 6, 7]. Основными клиническими синдромами, характерными для данной патологии, являются гемолитический, тромботический и цитопенический синдромы, которые встречаются у пациентов с ПНГ в различном сочетании. Активность заболевания оценивается по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови пациента, поскольку превышение данного показателя более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН) ассоциируется с активным гемолизом и развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений [4, 5, 8].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в период с 2012 по 2019 г. находилось 22 пациента в возрасте от 22 до 65 лет (медиана 33,5 года) с размером ПНГ-клона, определенным согласно критериям ICCS [1, 2], превышающим 10 %.

Среди них 15 женщин и 7 мужчин. Диагноз классической гемолитической ПНГ установлен у шести больных, в том числе у двух пациенток с предшествовавшей АА и полной ремиссией после комбинированной иммуносупрессивной терапии. Ассоциированные формы АА/ПНГ определены у 15 человек: у 9 больных в сочетании с тяжелой АА (ТАА/ПНГ) и у 6 с нетяжелой формой АА (НАА/ПНГ). Размер ПНГ-клона свыше 10 % определен в фазе ремиссии АА у 13 больных данной подгруппы. У остальных пациентов (ТАА/ПНГ — 2 человека; НАА/ПНГ — 1 больная) значительный по размерам клон выявлен до достижения ремиссии — исходно или в процессе терапии.

Величина ПНГ-клона, определяемого в динамике с частотой 1 раз в 6 месяцев, колебалась у наблюдавшихся больных в пределах от 10,5 до 99,9 %. При этом у 7 обследованных размер патологического клона был менее 20 %, у 4 больных колебался в пределах 30–50 %, у 1 составлял 60,8–67,6 % и у 10 больных превышал 80 %. Значительно чаще преобладали эритроциты III типа, что констатировано у 15 пациентов (68,2 %). У 1 больного основная часть клона была представлена клетками II типа, у остальных 6 человек явного преобладания II или III типа не отмечено. Признаки высокой активности заболевания с уровнем ЛДГ выше 1,5 ВГН отмечены при размерах ПНГ-клона, превышающих 30 %.

Лечение ингибиторами комплемента получали 7 пациентов с наличием показаний к таргетной терапии. Курс лечения проводился по стандартной схеме с предварительной вакцинацией поливалентной менингококковой вакциной. Как средство таргетной терапии с 2012 г. пациентам назначался «Солирис» («Алексион Фарма ГмбХ», Швейцария), а с мая-июня 2019 г. больные планово переведены на введение биосимиляра АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) — препарат «Элизария».

Проведен анализ потребности в заместительной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови (ЭСКК) в группе наблюдавшихся больных, эффективности терапии препаратами экулизумаба.

Результаты

Потребность в трансфузиях ЭСКК для коррекции анемии имелась у 10 больных с величиной клона от 48,1 % и более. Количество гемотрансфузий колебалась от 1 до 25 доз ЭСКК в год. Трансфузионная зависимость, расцениваемая как потребность в 3 и более трансфузиях ЭСКК в год, наблюдалась только в группе больных с клоном более 80 %. Пациенты с меньшим размером клона либо не имели показаний к гемокомпонентной терапии, либо гемотрансфузии у них были единичными.

В дальнейший анализ вошло 10 пациентов со сроком постоянного наблюдения от 9 месяцев до 8 лет с момента тестирования на ПНГ-клон, получавшие трансфузии ЭСКК. В данную группу вошло 7 женщин и 3 мужчин. Размер клона ПНГ у наблюдавшихся больных составлял от 48,1 до 99,9 %

с колебаниями ЛДГ от 2,8 до 12,8 ВГН. Эритроциты III типа были преобладающими у 9 из 10 больных. Диагноз гемолитической ПНГ (в том числе у двоих из предшествовавшей АА) установлен у 7 наблюдаемых больных и АА/ПНГ у 3 больных. Основные данные по обсуждаемым пациентам представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных ПНГ — исходные показатели и динамика в процессе таргетной терапии

Пациент	**Пол**	**Возраст**	**Диагноз**	**ПНГ-клон — величина (%), преимущественный тип**	**Трансфузии ЭСКК в год (единиц)***	**Для получающих терапию экулизумабом — показатели после начала терапии**		
						Трансфузии ЭСКК в год (единиц)	Стойкая нормализация Гб	Вероятная причина неполного эффекта
1. М.	М	32	ПНГ	98,2–99,9 Тип III	4–6	0	Да, но эпизоды прорывного гемолиза со снижением Гб до 105–110 г/л	Особенности фармакокинетики
2. А.	Ж	32	ПНГ	93,1–99,9 Тип III	2–10	0	Нет	Не уточнена
3. Д.	Ж	42	ПНГ	85,6 Тип III	3	0	Нет	Не уточнена
4. К.	Ж	55	ПНГ (из АА)	94,2–92,2 Тип III	8–11	–	–	–
5. И.	Ж	48	ПНГ (из АА)	99,5–99,6 Тип III	1–3	0	Нет	С3-опосредованный гемолиз
6. Б.	Ж	45	ТАА/ ПНГ	98,2–98,6 Тип III	20–25	3–8 первые 4 года; с 2018 г. — без гемотрансфузий	Нет	КМН
7. Л.	М	56	ТАА/ ПНГ	88,5–95 Тип II = тип III	10–15	5–6	Нет	КМН
8. М.	Ж	23	НАА/ ПНГ	48,1–68,7 Тип II	1–4	0	Нет	КМН
9. К.	Ж	65	ПНГ	95,6 Тип III	4	–	–	–
10. Б.	М	22	ПНГ	96,5–99,9 Тип III	4–10	–	–	–

Примечание: * — для больных группы таргетной терапии — показатели до начала лечения экулизумабом.

Сокращения: АА — апластическая анемия; Гб — гемоглобин; КМН — костномозговая недостаточность; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ЭСКК — эритроцитсодержащие компоненты крови.

По результатам наблюдения в представленной группе больных, потребность в переливаниях ЭСКК колебалась от 1–3 до 20–25 трансфузий в год. Наибольшая потребность в заместительной гемокомпонентной терапии отмечена у пациентов с ТАА, ассоциированной с гемолитической ПНГ. Так, при сопоставимых показателях размера клона и уровня ЛДГ число трансфузий ЭСКК у данной категории больных составляло от 10 до 25 единиц в год, в то время как у пациентов с классической гемолитической ПНГ годовая потребность была в пределах от 3 до 11 единиц. Отмеченные нами закономерности согласуются с данными литературы, согласно которым, потребность в гемотрансфузиях может определяться величиной имеющегося у больных ПНГ-клона, но среднее количество единиц ЭСКК для коррекции анемии значительно выше в группе больных АА/ПНГ [9].

Задокументированная посттрансфузионная перегрузка железом, потребовавшая проведения длительной хелаторной терапии, имелась у одного пациента с ТАА/ПНГ. Все пациенты планово получали поддерживающую терапию препаратами фолиевой кислоты, а 5 больных с наличием признаков дефицита железа — курсы терапии пероральными препаратами железа.

С учетом высокого уровня ЛДГ, трансфузионной зависимости и наличия других признаков активности заболевания (хроническая болезнь почек, абдоминальные боли и др.) показания к назначению таргетной терапии экулизумабом имелись у всех больных данной группы. К моменту представленного анализа лечение ингибиторами комплемента проведено 7 пациентам. Терапия проводилась по стандартной схеме с предварительной вакцинацией поливалентной менингококковой вакциной. Длительность лечения к ноябрю 2019 г. колебалась от 11 месяцев до 7,5 лет. При назначении таргетной терапии экулизумабом получен положительный эффект с вполне удовлетворительным контролем гемолиза у всех больных. Уровень ЛДГ у наблюдаемых пациентов стойко снизился до 1,5 ВГН и ниже, при этом 5 из 7 больных (71 %) стали независимы от трансфузий после первых же введений препарата. Сохранялась трансфузионная потребность у 2 пациентов с ТАА/ПНГ, однако в первый год лечения отмечено снижение потребности в ЭСКК в 2,5 раза у одного больного и в 3–4 раза у другой пациентки. Первый из них, несмотря на эффективность терапии в отношении ПНГ, погиб через 1,5 года от осложнений сохраняющейся тяжелой аплазии костного мозга. Вторая пациентка продолжает получать терапию экулизумабом на протяжении 6 лет. Несмотря на минимальные признаки восстановления кроветворения в виде повышения числа тромбоцитов с исходных 10×10^9/л до $30–40 \times 10^9$/л при сохранении глубокой нейтропении (3–4 степени), у нее наблюдалось дальнейшее постепенное снижение трансфузионной зависимости. С 2018 г., через 5 лет после начала таргетной терапии, уровень Гб

у пациентки стабилизировался на уровне 110–120 г/л без гемотрансфузий. Таким образом, в конечном итоге независимость от трансфузий констатирована у 6 из 7 пациентов (86 %) с исходной потребностью в гемокомпонентах.

Значимых побочных явлений при введении препаратов не отмечено. Признаки временного усиления гемолиза отмечались в единичных случаях при пролонгировании интервалов между плановыми введениями препарата, и у одного пациента зафиксированы эпизоды прорывного гемолиза, вероятно, связанные с особенностями фармакокинетики у данного больного.

Стабилизация содержания Гб на нормальном уровне имеется к настоящему времени у одного наблюдаемого. В гемограммах остальных больных фиксируется субоптимальный ответ с колебаниями показателей Гб в пределах от 95 до 133 г/л. У одной пациентки подтверждено наличие С3-опосредованного внесосудистого гемолиза. Поскольку клинически значимых признаков костномозговой недостаточности у данной больной не выявлялось, то аутоиммунный компонент является вероятной причиной неполного эффекта таргетной терапии. Тем не менее, имеющиеся результаты позволяют значительно улучшить качество жизни и дают возможность больным, получая лечение амбулаторно в режиме дневного стационара, вести образ жизни, максимально приближенный к образу жизни здоровых лиц.

Обсуждение

Лежащий в основе всех патологических проявлений при манифестной ПНГ внутрисосудистый гемолиз закономерно ведет к развитию анемии, которая встречается у больных ПНГ с частотой до 89 % [10].

По данным международного регистра больных ПНГ, на момент включения в регистр в трансфузиях ЭСКК для коррекции анемии нуждались 42,4 % взрослых пациентов и 56,1 % больных детского возраста [11]. Однако ориентироваться в полной мере на приведенные данные сложно, поскольку в регистр включались наряду с больными гемолитической ПНГ также пациенты с субклиническими формами и минорным клоном и больные АА/ПНГ. Тем не менее, безусловно, анемия и трансфузионная зависимость при наличии внутрисосудистого гемолиза представляют серьезную проблему. Широкую вариабельность в отношении частоты и выраженности анемии при ПНГ связывают с такими факторами, как размер и особенности самого ПНГ-клона, степень активности гемолиза, наличие костномозговой недостаточности, характерной для ПНГ, особенно при ассоциированных формах АА/ПНГ [6, 13, 14, 15]. Мультифакторный характер анемии может затруднять определение ведущей причины ее развития. В настоящее время не имеется четких критериев, позволяющих определить вклад аплазии или гемолиза в развитие анемии у конкретного больного. Проводится комплексная оценка таких показателей, как число ретикулоцитов, тромбоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови, а также состояние костномозгового кроветворения, по данным аспирационной биопсии и трепанобиопсии [6].

Проведение трансфузий ЭСКК при гемолитической ПНГ позволяет компенсировать анемию, и этот метод лечения для определенной части больных является основным. Частота проведения гемотрансфузий зависит от выраженности гемолиза и компенсаторной активности костного мозга. При проведении больным ПНГ заместительной гемокомпонентной терапии традиционно отдавалось предпочтение эритроцитам, отмытым в солевом растворе (отмытым эритроцитам), или эритроцитной массе длительных сроков хранения (более 7–8 дней) в связи с необходимостью избегать трансфузий компонентов крови, содержащих плазму и активный С3-компонент комплемента [16]. Однако в настоящее время считается, что риск усиления гемолиза за счет присутствия небольшого количества донорской плазмы при трансфузиях эритроцитов преувеличен и нет необходимости в дополнительном отмывании эритроцитной взвеси. Для предотвращения трансфузионных реакций более важно проведение лейкодеплеции, что обеспечивается благодаря использованию современных лейкоцитарных фильтров [17, 18].

В то же время риск вторичной перегрузки железом при проведении трансфузий эритроцитов у больных ПНГ относительно низкий вследствие хронической потери железа за счет гемоглобинурии и хронической гемосидеринурии. Необходимо подчеркнуть, что для данной группы больных характерно повышенное потребление фолатов на фоне хронического гемолиза. В связи с этим при коррекции анемии показана регулярная терапия фолиевой кислотой, а при подтвержденном железодефиците — препаратами железа [19].

Такая комплексная поддерживающая терапия при гемолитической ПНГ облегчает состояние пациентов и позволяет поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне, но мало влияет на развитие жизнеугрожающих осложнений и прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента [5, 20, 21]. Эффективным средством патогенетической таргетной терапии для страдающих данным заболеванием является моноклональное антитело экулизумаб. Экулизумаб блокирует образование терминального комплекса активации комплемента и, согласно данным клинических исследований (TRIUMPH, SHEPHERD), позволяет уменьшить интенсивность гемолиза, стабилизировать уровень гемоглобина, снизить потребность в гемотрансфузиях и улучшить качество жизни больных ПНГ [22, 23]. Дальнейшие исследования показали, что назначение таргетной терапии радикально меняет естественное течение ПНГ. У абсолютного большинства больных отмечается удовлетворительный контроль гемолиза с отсутствием его клинических признаков и согласно данным лабораторных исследований. Основным параметром успешности таргетной терапии является снижение уровня ЛДГ менее 1,5 ВГН, при этом снижается количество и тяжесть жизнеугрожающих осложнений, увеличивается выживаемость пациентов до уровня общей

популяции [4, 5, 8]. Данные различных авторов убедительно показывают, что экулизумаб значительно снижает потребность в трансфузионной терапии у больных ПНГ. По результатам клинических исследований и опыту отдельных центров, использование экулизумаба позволяло в первые же месяцы терапии значительно снизить потребность в трансфузиях донорских эритроцитов более чем у 50 % больных [23, 24]. Наблюдения по длительному применению экулизумаба у больных ПНГ подтвердили его безопасность и эффективность. Так, по данным многолетнего мониторинга показано, что у больных с классической формой ПНГ терапия оставалась эффективной все время наблюдения и более 60 % пациентов через 12 месяцев терапии становятся независимы от трансфузий. Среднее повышение уровня гемоглобина к исходу 2 лет терапии, согласно результатам многоцентровых исследований, составило 10,4 г/л [20]. У больных с сохраняющейся трансфузионной зависимостью имелось значительное снижение ЛДГ по сравнению с исходным значением, а средняя потребность в переливаниях эритроцитов снижалась более чем на 70 % [25].

Несмотря на то что анемия как таковая не является независимым прогностическим фактором в данной когорте больных, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям одним из основных показаний к назначению таргетной терапии при ПНГ является трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза (3 и более трансфузий в год), как показатель высокой активности заболевания [5, 26]. В результате такой терапии значительно уменьшается или сводится к нулю число госпитализаций, поскольку при отсутствии потребности в гемотрансфузиях терапия ингибиторами комплемента может проводиться амбулаторно или в режиме дневного стационара. Снижается опасность осложнений при переливании донорской крови и ее компонентов. Таким образом, применение таргетной терапии экулизумабом вносит значительный вклад в преодоление трансфузионной зависимости у больных с ПНГ и профилактику посттрансфузионных осложнений.

Не у всех больных удается получить полный эффект по коррекции анемии и отказу от заместительной гемокомпонентной терапии. Субоптимальный ответ с сохранением анемии и потребностью в гемотрансфузиях у части пациентов может быть обусловлен костномозговой недостаточностью, особенно при ассоциированных с АА вариантах заболевания или С3-опосредованным экстраваскулярным гемолизом [4, 14, 15, 27, 28]. Возможна также различная эффективность терапии экулизумабом за счет генетически обусловленных индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у отдельных больных, что приводит к явлениям прорывного гемолиза при лечении по стандартным программам [13, 14, 29].

Непосредственного влияния на костномозговую недостаточность таргетная терапия не оказывает. В то же время в ряде публикаций отмечен

лучший эффект экулизумаба относительно трансфузионной зависимости в группе пациентов с более высоким исходным уровнем тромбоцитов и ретикулоцитов [13, 23, 24, 28].

Заключение

Таким образом, данные литературы и собственные данные указывают на то, что в патогенезе анемии у больных ПНГ одновременно участвует ряд факторов. В формировании трансфузионной зависимости у данной категории больных играют роль как комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз, так и костномозговая недостаточность. Наряду с этим, возможно присоединение аутоиммунного компонента с внесосудистым гемолизом.

Наиболее значимую роль в развитии высокой потребности в заместительной терапии трансфузиями донорских эритроцитов играет не только размер и тип ПНГ-клона, но в большей степени глубина аплазии костного мозга.

Таргетная терапия экулизумабом оказывает большое влияние на снижение трансфузионной зависимости у пациентов с гемолитической ПНГ. Несмотря на то что стойкого полного восстановления уровня гемоглобина удается добиться у ограниченной части больных, положительный эффект со значительным снижением трансфузионной зависимости или отказом от гемотрансфузий наблюдается практически у всех лечившихся пациентов, включая больных с АА/ПНГ.

Литература

1. Borowitz M. J., Craig F. E., Digiuseppe J. A. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // Cytometry B Clin. Cytom. — 2010. — Vol. 74, № 4. — P. 211–230. — doi: 10.1002/cyto.b.20525.

2. Sutherland D. R., Keeney M., Illingworth A. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry // Cytometry B Clin. Cytom. — 2012. — Vol. 82, № 4. — P. 195–208. — doi: 10.1002/cyto.b.21023.

3. Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R., Benz E. J., Shattil S. J., Furie B., Cohen H. (edi). Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. — P. 419–427.

4. Parker C. J. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2011, Issue 1. — P. 21–29. — doi: 10.1182/asheducation-2011.1.21.

5. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. — 2014. — Т. 9, № 2. — С. 20–28. — doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28.

6. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study // British Journal of Haematology. — 2014. — Vol. 164. — P. 546–54. — doi: 10.1111/bjh.12661.

7. Shilova E. R., Glazanova T. V., Chubukina Z. V. et al. Aplastic anemia associated with PNH-clone — a single centre experirnce // Blood. — 2016. — Vol. 128, № 22. — P. 5080.

8. Jang J. H., Kim J. S., Yoon S. S., Lee J. H. et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry //

J Korean Med Sci. — 2016. — Vol. 31, № 2. — P. 214–221. — doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.214.

9. Schrezenmeier H., Muus P., Socié G. et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria // Registry Haematologica. — 2014. — Vol. 99, № 5. — P. 922–929. — doi: 10.3324/haematol.2013.093161.

10. Nishimura J., Kanakura Y., Ware R. E. et al. Clinical Course and Flow Cytometry in PNH // Medicine. — 2004. — Vol. 83, № 3. — P. 193–207.

11. Urbano-Ispizua Á., Muus P., Schrezenmeier H. et al. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients Haematologica. — 2017. — Vol. 2017, № 3. — e76–e79. — doi: 10.3324/haematol.2016.151852.

12. Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. — 2010. — Vol. 124, № 18. — P. 2804–2811. — doi.org/10.1182/blood-2014–02–522128.

13. Loschi M., Porcher R., Barraco F. et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study // Am. J. Hematol. — 2016. — Vol. 91, № 4. — P. 366–370. — doi:10.1002/ajh.24278.

14. Кулагин А. Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании // Клиническая онкогематология. — 2019. — Т. 12, № 1. — С. 4–20.

15. Шилова Е. Р., Глазанова Т. В., Чубукина Ж. В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения // Клиническая онкогематология. — 2019. — Т. 12, № 4. — С. 319–328. — doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-319-328.

16. Анемии. Клиника, диагностика и лечение / Н. И. Стуклов, В. К. Альпидовский, П. П. Огурцов — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. — 264 с.

17. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells: a myth revised // Transfusion. — 1989. — Vol. 29. — P. 681—685. — doi: 10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.

18. Lichtin A. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. В кн.: The Merck Manual «Руководство по медицине. Диагностика и лечение», 2015 / Главный редактор Р. С. Портер. — Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова. — Раздел 12 «Гематология и онкология». — С. 1650–1651.

19. Лисуков И. А., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология — 2012. — № 3. — С. 49–54.

20. Hillmen P., Muus P., Röth A. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // Br. J. Haematol. — 2013. — Vol. 162, № 1. — P. 62–73. — doi: 10.1111/bjh.12347.

21. Hill A., DeZern A. E., Kinoshita T., Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // Nat. Rev. Dis. Primers. — 2017. — № 3, 17028. — doi: 10.1038/nrdp.2017.28.

22. Hillmen P., Young N. S., Schubert J. et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355, № 4. — P. 1233–1243. — doi: 10.1056/NEJMoa061648.

23. Brodsky R. A., Young N. S., Antonioli E. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. — 2008. — Vol. 111, № 4. — P. 1840–1847. — doi: 10.1182/blood-2007-06-094136.

24. Ninomiya H., Obara N., Chiba S. et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Japan. Int. J. Hematol. — 2016. — Vol. 104, № 5. — P. 548–558. — doi: 10.1007/s12185-016-2065-4.

25. Kelly R., Hill A., Arnold L. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival // Blood. — 2011. — Vol. 117, № 25. — P. 6786–6792. — doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.

26. SOLIRIS® SmPC: SOLIRIS® (eculizumab) summary of product characteristics. Alexion Europe SAS 2007.

27. Hill A., Rother R. P., Arnold L. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization // Haematologica — 2010. — Vol. 95. — P. 567–573.

28. Röth A., Hock C., Konik A., Christoph S., Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena // Int. J. Hematol. — 2011. — Vol. 93. — P. 704–714.

29. de Latour R. P., Fremeaux-Bacchi V., Porcher R. et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab // Blood. — 2015. — Vol. 125. — P. 775–783. — doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.

Transfusion dependence in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, correction possibilities, the role of targeted therapy.

E. R. Shilova[1], N. A. Romanenko[1], T. V. Glazanova[1], Zh. V. Chubukina[1], I. I. Kostroma[1], S. V. Voloshin[1, 2, 3]

[1] Federal State Budgetary Institution Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federation, Saint-Petersburg

[2] Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirova Ministry of Defense of the Russian Federation, 6 Academician Lebedev street, St. Petersburg

[3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov», Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

The work is devoted to the problem of correction of anemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The literature data and our own experience of replacement transfusion therapy and complement inhibitor (eculizumab) targeted therapy in patients of this group were analyzed. The contribution of several factors in the formation of anaemia and transfusion dependence in PNH patients has been confirmed, including complement-mediated intravascular hemolysis and bone marrow failure, as well as the possible addition of an autoimmune component with extravascular hemolysis. The results of observation of 22 patients with the size of the PNH-clone exceeding 10 % are presented. It was noted that signs of high disease activity were detected when the size of the PNH clone was greater than 30 %, and red blood cell transfusion for the correction of anemia was required for patients from the observed group with a clone size of 48.1 % or more. It has been established that not the

size of the pathological clone, but the depth of bone marrow aplasia in PNH variants associated with aplastic anemia plays the most significant role in the formation of a high need for replacement hemocomponent therapy. Targeted therapy is of great importance in reducing transfusion dependence in patients with PNH. Despite the fact that a persistent full recovery of hemoglobin level can be achieved in a limited part of patients, a positive effect with significant reduction in transfusion dependence was observed in all patients.
Key words: *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), aplastic anaemia, transfusion dependence, targeted therapy, eculizumab.*

Адрес для корреспонденции

Елена Романовна Шилова,
к. м. н., доцент ФГБУ РосНИИГТ ФМБА,
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16,
тел. +7 (812) 717-58-57
e-mail: rniiht@mail.ru

Маркеры вируса гепатита Е у доноров крови

Х. С. Танкаева[1], С. В. Бобовник[1], Р. Г. Гильмутдинов[1], О. А. Горева[1], М. Н. Губанова[1], О. В. Кожемяко[1], А. В. Ондар[1], А. М. Орлов[1], А. Ю. Татаринова[1], Ю. М. Тюриков[1], И. Г. Чемоданов[1], И. Ф. Голубева[2], Ю. В. Михайлова[2], А. Г. Высоцкая[2], А. П. Обрядина[2], Е. Б. Жибурт[1]

[1] Рабочая группа Российской ассоциации трансфузиологов
[2] ООО «НПО «Диагностические системы», г. Н. Новгород

Резюме. Коллективом авторов было проведено серологическое исследование образцов донорской крови, собранных в десяти регионах России в 2018–2019 гг. Установлено, что какой-либо серологический маркер ВГЕ обнаруживается у 5,3 % доноров. Минимальная встречаемость маркеров ВГЕ обнаружена в регионах азиатской части РФ (Хабаровск, Екатеринбург, Владивосток, Кызыл).

Ключевые слова: *служба крови, посттрансфузионные осложнения, острый гемолиз, медицинская организация.*

Введение

Скрининг маркеров инфекций у доноров крови — ключевой элемент обеспечения безопасности трансфузионной терапии [1]. Вирусный гепатит Е (ГЕ) — актуальный для службы крови зооноз, часто протекающий бессимптомно у иммунокомпетентных людей, но вызывающий острую тяжелую инфекцию у иммунокомпрометированных лиц [2, 3]. Многие страны ввели скрининг на маркеры вируса ГЕ (ВГЕ) у доноров: сперва для иммунокомпрометированных пациентов, а затем и для всех доноров [4, 5].

Так, в Британии с марта 2016 г. по декабрь 2017 г. провели скрининг на РНК ВГЕ 1 838 747 донаций крови. РНК-содержащие образцы были дополнительно проверены на серологические маркеры, количественную оценку РНК и вирусную филогению. Выявили 480 РНК ВГЕ-позитивных доноров. Вирусная нагрузка варьировала от 1 до 3 230 000 МЕ/мл. Все последовательности принадлежали генотипу 3, за исключением одной, которая, вероятно, представляет новый генотип. Большинство доноров с виремией было старше 45 лет (279/480; 58 %), у доноров в возрасте от 17 до 24 лет частота инфицирования ВГЕ в 7 раз выше, чем у других доноров, в период с марта

по июнь 2016 г. (1:544 донации против 1:3830). У 34 % (161 из 480) выявлены антитела к ВГЕ [6].

В Гонконге анти-ВГЕ IgG обнаружили у 15,5 % всех доноров. Доля серопозитивных доноров в возрастной группе 16–20 лет составила 3,1 %, увеличиваясь с возрастом до 43,1 % в возрастной группе 51–60 лет. При этом РНК ВГЕ обнаруживается у 0,02 % доноров [7].

В Австрии распространенность анти-ВГЕ IgG доноров крови увеличивается с возрастом от 1,91 % в возрасте от 19 до 29 лет до 41,33 % возрасте от 60 до 69 лет [8].

По распространенности маркеров ВГЕ у доноров различных регионов России опубликованы единичные исследования [9, 10].

Цель исследования

Исследовать частоту выявления антител к ВГЕ у доноров крови в России.

Материалы и методы исследования

У 5935 доноров, сдавших кровь и ее компоненты в 2018–2019 гг. в десяти регионах России, в сыворотке крови иммуноферментным методом исследовали антитела классов G и M к ВГЕ (анти-ВГЕ IgG и IgM) (ООО «НПО «Диагностические системы», г. Н. Новгород).

Результаты анализировали с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Демографические характеристики обследованных доноров представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические характеристики обследованных доноров

№	Столица субъекта РФ	n	Доля женщин, абс. (%)	Первичные доноры, абс. (%)	Возраст, M ± m, %
1	Иваново	598	293 (49,0)	60 (10,0)	38,5 ± 1,9
2	Ставрополь	599	242 (40,4)	191 (31,9)	32,1 ± 1,9
3	Симферополь	600	310 (51,7)	263 (43,8)	31,0 ± 1,8
4	Архангельск	600	166 (27,7)	35 (5,8)	32,7 ± 1,9
5	Астрахань	626	239 (38,2)	149 (23,8)	36,5 ± 1,9
6	Хабаровск	500	226 (45,2)	102 (20,4)	29,1 ± 2,0
7	Кызыл	600	243 (40,5)	64 (10,7)	37,1 ± 1,9
8	Владивосток	612	197 (32,2)	87 (14,2)	31,2 ± 1,8
9	Оренбург	600	184 (30,7)	116 (19,3)	30,4 ± 1,8
10	Екатеринбург	600	192 (32,0)	31 (5,2)	36,6 ± 1,9
Всего		5935	2292 (38,6)	1098 (18,5)	33,6 ± 1,9

Примечание: здесь и далее данные структуры доноров представлены в формате n (%), среднее ± стандартное отклонение.

Доноры-мужчины несколько моложе (t-критерий 4,475, p < 0,001), среди них ниже доля первичных доноров (χ^2 = 2,939, p = 0,003). Гендерных отличий встречаемости анти-ВГЕ не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Антитела к ВГЕ у доноров-женщин (n = 2292) и мужчин (n = 3643)

Показатель	Мужчины	Женщины
Возраст, лет	32,6 ± 0,8	35,2 ± 1,0
Доля первичных доноров	586 (16,1)	512 (22,3)
IgM	74 (2,0)	72 (3,1)
IgG	147 (4,0)	73 (3,2)
IgM + IgG	32 (0,9)	19 (0,8)

Не выявлена связь маркеров ВГЕ и фенотипа групп крови системы АВО (табл. 3).

Таблица 3

Антитела к ВГЕ у доноров разных групп крови системы АВО

Показатель	Фенотип АВО			
	O	A	B	AB
n	2119	2003	1279	534
Доля женщин	845 (39,9)	772 (38,5)	477 (37,3)	198 (37,1)
Возраст, лет	34,0 ± 1,0	33,2 ± 1,1	33,4 ± 1,3	34,2 ± 2,0
Доля первичных доноров	367 (17,3)	400 (20,0)	244 (19,1)	87 (16,3)
IgM	47 (2,2)	51 (2,5)	33 (2,6)	15 (2,8)
IgG	86 (4,1)	77 (3,8)	41 (3,2)	16 (3,0)
IgM + IgG	17 (0,8)	20 (1,0)	11 (0,9)	3 (0,6)

Первичные доноры в среднем на 9 лет моложе повторных (t-критерий 25,088, p < 0,001), среди них выше доля женщин (χ^2 = 9,707, p = 0,002). Любые маркеры ВГЕ чаще встречаются у первичных доноров (t-критерий 1,972, p = 0,05) (табл. 4).

Таблица 4

Антитела к ВГЕ у первичных и повторных доноров

Показатель	Первичные доноры	Повторные доноры
n	1098	4837
Доля женщин	512 (46,6)	1780 (36,8)
Возраст, лет	26,4 ± 1,3	35,2 ± 0,7
IgM	55 (5,0)	91 (1,9)
IgG	61 (5,6)	159 (3,3)
IgM + IgG	14 (1,3)	37 (0,8)
Любой маркер ВГЕ	102 (9,3)	213 (4,4)

Маркеры ВГЕ встречаются у доноров всех обследованных субъектов РФ, реже — в азиатской части России (табл. 5).

Таблица 5

Маркеры ВГЕ у доноров различных субъектов РФ

№	Столица субъекта РФ	IgM	IgG	IgM + IgG	Любой маркер ВГЕ
1	Иваново	22 (3,7)	40 (6,7)	10 (1,7)	52 (8,7)
2	Ставрополь	25 (4,2)	30 (5,0)	7 (1,2)	48 (8,0)
3	Симферополь	16 (2,7)	23 (3,8)	6 (1,0)	33 (5,5)
4	Архангельск	16 (2,7)	30 (5,0)	10 (1,7)	36 (6,0)
5	Астрахань	12 (1,9)	23 (3,7)	4 (0,6)	31 (5,0)
6	Хабаровск	8 (1,6)	8 (1,6)	2 (0,4)	14 (2,8)
7	Кызыл	6 (1,0)	21 (3,5)	1 (0,2)	26 (4,3)
8	Владивосток	14 (2,3)	14 (2,3)	5 (0,8)	23 (3,8)
9	Оренбург	16 (2,7)	19 (3,2)	3 (0,5)	32 (5,3)
10	Екатеринбург	11 (1,8)	12 (2,0)	3 (0,5)	20 (3,3)
Всего		146 (2,5)	220 (3,7)	51 (0,9)	315 (5,3)

Повозрастное распределение частоты обнаружения анти-ВГЕ представлено в таблице 6.

Таблица 6

Антитела к ВГЕ у доноров моложе и старше 40 лет

Показатель	Возраст донора	
	< 41 года	≥ 41 года
n	4310	1625
Доля женщин	1457 (33,8)	835 (51,4)
Доля первичных доноров	977 (22,7)	121 (7,4)
Возраст, лет	27,8 ± 0,7	49,0 ± 1,2
IgM	109 (2,5)	37 (2,3)
IgG	143 (3,3)	77 (4,7)
IgM + IgG	39 (0,9)	12 (0,7)
Любой маркер ВГЕ	213 (4,9)	102 (6,3)

Первичные доноры в группе до 41 года встречаются значительно чаще (χ^2 = 180,343, p < 0,001), в то время как доля женщин существенно выше в группе старше 40 (χ^2 = 153,107, p < 0,001).

Если встречаемость анти-ВГЕ класса IgM и сочетания IgM + IgG в группах доноров разного возраста не отличается, то антитела класса IgG в группе 41 год и старше встречаются чаще (χ^2 = 6,280, p = 0,013), как и любой серологический маркер ВГЕ (χ^2 = 3,923, p = 0,048).

Сочетание анти-ВГЕ класса IgM и класса IgG в группе до 41 года встречается чаще (U-критерий Манна-Уитни — 2,079 при критическом значении 1,96, p = 0,038).

Заключение

Впервые проведен анализ встречаемости маркеров ВГЕ у доноров крови и ее компонентов в десяти субъектах Российской Федерации. Установлено, что какой-либо серологический маркер ВГЕ обнаруживается у 5,3 % доноров, анти-ВГЕ класса IgM — у 2,5 % доноров, класса IgG — у 3,7 %,

а сочетание двух классов антител — у 0,9 % доноров. Минимальная встречаемость маркеров ВГЕ обнаружена в регионах азиатской части РФ (Хабаровск, Екатеринбург, Владивосток, Кызыл). Анти-ВГЕ класса IgM чаще встречаются у первичных доноров ($p < 0,05$). С возрастом количество накопленных серологических признаков контакта организма донора с ВГЕ увеличивается. Не выявлена связь маркеров ВГЕ с полом донора и фенотипом групп крови системы АВО.

Представляется перспективным определить меры профилактики гемотрансмиссивного ВГЕ, включая лабораторный скрининг и инактивацию патогенов [11–19].

Авторы выражают благодарность за оказанную при планировании и обсуждении данного исследования помощь д. м. н., проф. Михаилу Ивановичу Михайлову.

Литература

1. Аюпова Р. Ф., Султанбаев У. С., Абсалямова Л. А. и др. Маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С у первичных и повторных доноров крови // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 2. — С. 121–127.
2. Жибурт Е. Б., Мамадалиев Д. М., Шестаков Е. А. и др. Гемотрансмиссивный вирусный гепатит Е у реципиентов вирусинактивированной плазмы // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. — 2014. — № 9. — С. 53–54.
3. Малинникова Е. Ю., Ильченко Л. Ю., Михайлов М. И. Диагностика вирусного гепатита Е // Инфек. и иммун. — 2013. — № 3 (4). — С. 379–384.
4. Petrik J., Lozano M., Seed C. R. et al. Hepatitis E // Vox Sang. — 2016. — Vol. 110, № 1. — P. 93–103.
5. Domanović D., Tedder R., Blümel J. et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening // Eurosurveillance. — 2017. — № 22 (16). — doi. org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514.
6. Harvala H., Hewitt P. E., Reynolds C. et al. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening // Euro Surveill. — 2019. — Vol. 24, № 10. — doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800386.
7. Tsoi W. C., Zhu X., To A. P., Holmberg J. Hepatitis E virus infection in Hong Kong blood donors // Vox Sang. — 2019 Nov 10. — doi: 10.1111/vox.12846 [Epub ahead of print].
8. Fischer C., Hofmann M., Danzer M. et al. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria // PLoS One. — 2015. — 10 (3). — e0119576. — doi: 10.1371/journal.pone.0119576. eCollection 2015.
9. Ковалевская Е. В., Калинина Т. Н., Гильмутдинов Р. Г., Мостовая Н. А. К вопросу о необходимости изучения вирусного гепатита Е в неэндемичном регионе на примере Оренбургской области // Вестник ОГУ. — 2012. — № 10 (146). — С. 49–53.
10. Семененко Т. А., Борисов В. Н., Зубкин М. Л. и соавт. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России // Эпидем. и вакцин. — 2013. — № 1 (68). — С. 15–22.
11. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Аверьянов Е. Г. и др. Новое в трансфузиологии (на Конгрессе Международного общества переливания крови в Базеле) // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 3. — С. 223–236.
12. Жибурт Е. Б. Аланинаминотрансфераза — суррогатный маркер вирусного гепатита // Вопр. вирусологии. — 2005. — Т. 50, № 6. — С. 18–20.

13. Губанова М. Н., Мадзаев С. Р., Жибурт Е. Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России // Вопросы вирусологии. — 2015. — Т. 60, № 6. — С. 29–31.
14. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р., Магзумова Р. З. Методические вопросы скрининга инфекций у доноров крови // Вестн. службы крови России. — 2013. — № 1. — С. 30–32.
15. Филина Н. Г., Колотвина Т. Б., Титова С. А., Жибурт Е. Б. Диагностическая значимость определения активности аланинаминотрансферазы донорской крови // Трансфузиология. — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 9–12.
16. Жибурт Е. Б., Коденев А. Т. Предварительный скрининг активности аланинаминотрансферазы повышает экономическую эффективность заготовки крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 11. — С. 14–16.
17. Филина Н. Г., Колотвина Т. Б., Титова С. А., Жибурт Е. Б. Предварительный скрининг активности аланинаминотрансферазы у доноров утратил экономическую эффективность // Трансфузиология. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 61–64.
18. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Шахова Н. Б., Жибурт Е. Б. Времена года и повышение активности аланинаминотрансферазы у доноров крови // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2019. — Т. 5, № 1. — С. 30–33.
19. Буркитбаев Ж. К., Есенбаева Г. А., Абдрахманова С. А. и др. Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2018. — Т. 28, № 1. — С. 50–54.

Hepatitis E virus markers in blood donors

H. S. Tankaeva[1], S. V. Bobovnik[1], R. G. Gilmutdinov[1], O. A. Goreva[1], M. N. Gubanova[1], O. V. Kozhemyako[1], A. V. Ondar[1], A. M. Orlov[1], A. Yu. Tatarinova[1], Yu. M. Tyurikov[1], I. G. Chemodanov[1], I. F. Golubeva[2], Yu. V. Mikhailova[2], A. G. Vysotskaya[2], A. P. Obryadina[2], E. B. Zhiburt[1]

[1] Working group of the Russian Association of Transfusiologists
[2] RPC Diagnostic Systems, Ltd, N. Novgorod

A team of authors conducted a serological study of samples of donated blood collected in 10 regions of Russia in 2018–2019. It was found that some serological marker of HEV is found in 5,3 % of donors. The minimum occurrence of HEV markers was found in the regions of the Asian part of the Russian Federation (Khabarovsk, Ekaterinburg, Vladivostok, Kyzyl).
Key words: *donor, blood, donation, hepatitis E virus, first-time, regular.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
проф., д. м. н., заведующий кафедрой трансфузиологии
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России
105203, г. Москва, Нижняя Первомайская ул., 70,
тел. +7 (495) 211-79-51
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови и пациентов в Республике Дагестан

Х. С. Танкаева, А. К. Илуева, Е. Б. Жибурт

ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», г. Махачкала

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Резюме. Исследовали частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови в Дагестане. У 24 459 доноров, сдавших кровь и ее компоненты в 2018 г., исследовали серологические маркеры инфекций. У 48 798 доноров без серологических маркеров инфекций в 2017–2019 гг. методом ПЦР определяли маркеры генома вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита В (ВГС). Установлено, что по сравнению с общероссийскими показателями выявляемость инфекций у дагестанских потенциальных доноров выше: ВИЧ — в 1,3 раза, ВГВ — в 16,2, ВГС — в 5,1, сифилиса — в 11,5 раза. Выявляемость маркеров инфекций у первичных доноров выше, чем у повторных: ВИЧ — в 25,0 раза, ВГВ — в 5,6, ВГС — в 2,7, бруцеллеза — в 5,7 раза, АЛТ — в 8,5 раза. Маркеры сифилиса у повторных доноров выявляются в 1,6 раза чаще, чем у первичных доноров. О проблемах чувствительности лабораторных исследований свидетельствует установленный факт, что частота выявления ДНК ВГВ при использовании диагностикума «Рош» в 9,7 раза выше, чем при использовании диагностикума «Вектор-Бест» ($p < 0,002$). О неблагоприятной эпидемической ситуации по гемотрансмиссивным инфекциям свидетельствует более высокая, по сравнению с донорами, выявляемость маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов поликлиник и женских консультаций, обследованных на РСПК: ВИЧ — на 0,18 %, ВГВ — на 0,52 %, ВГС — на 1,15 % ($p < 0,01$). В качестве первоочередной меры повышения чувствительности и специфичности обследования доноров реализована централизация скрининга донорской крови в лаборатории РСПК.

Ключевые слова: *донор, кровь, донация, инфекции, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, аланинаминотрансфераза.*

Введение

Уровень инфекционной безопасности трансфузионной терапии обусловлен эффективностью рекрутирования здоровых доноров, технологиями получения компонентов крови и инактивации патогенов в них, рациональным применением продуктов крови [1, 2]. Наряду с этим, скрининг маркеров инфекций у доноров крови — ключевой элемент обеспечения безопасности трансфузионной терапии [3, 4].

В клиниках Дагестана большое значение уделяют трансфузионной терапии, особенно в отношении уникальной группы трансфузиозависимых реципиентов — пациентов с талассемией [5–8].

Частота маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови Республики Дагестан ранее не изучалась.

Цель исследования

Исследовать частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови в Дагестане.

Материалы и методы исследования

У 24 459 доноров, сдавших кровь и ее компоненты в 2018 г., исследовали серологические маркеры инфекций. Учет маркеров сифилиса начали с ноября 2018 г., поскольку ранее эти исследования выполняла сторонняя организация.

У 48 798 доноров без серологических маркеров инфекций в 2017–2019 гг. методом ПЦР определяли маркеры генома ВИЧ, ВГВ и ВГС.

Кровь забирали в начале донации:

1) для серологических тестов — вакуумные пробирки с активатором свертываемости 10 мл (IMPROVACuter, «Гуанчжоу Импрув Медикал Инструментс Ко, Лтд», Китай);

2) для NAT — вакуумные пробирки с EDTA К3 6 мл (Weihai Hongou Medical Devices Co., Ltd, Китай).

Для скрининга серологических маркеров инфекций использовали диагностикумы:

- ВИЧ — «МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГАТ»;
- HBsAg — ДС-ИФА-HBsAg-0,01;
- ВГС — ИФА-АНТИ-HCV;
- сифилис — «ИФА-АНТИ-ЛЮИС» и «ЛЮИС-ТЕСТ» для определения ассоциированных с сифилисом реагиновых антител («Диагностические системы», Нижний Новгород).

Скрининг серологических маркеров выполняли на автоматических иммуноферментных анализаторах EVOLIS (Bio-Rad, Германия) и Freedom EVOlyzer-2 (TECAN, Швейцария).

Также серологическое тестирование проводилось иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Architect i2000sr (ABBOTT, США).

При получении положительного результата образец повторно центрифугировали (2000 g, 10 минут при 25 °С, центрифуга Liston C 2203, «Листон», Калужская область).

Для верификации положительного результата серологического скрининга использовали подтверждающие тесты:

• ДС-ИФА-HBsAg — подтверждающий тест;

• ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM («Диагностические системы», Нижний Новгород);

• Architect HBsAg Qualitative Confirm II (Abbott, США);

• Deciscan HCV PLUS (Bio-Rad, Франция);

• ВИЧ — направляли в региональный Центр борьбы со СПИД.

Маркеры бруцеллеза выявляли в реакциях Хеддльсона и Райта («Диагностикум бруцеллезный для реакции агглютинации», «Эколаб», Московская область; «Диагностикум эритроцитарный бруцеллезный антигенный жидкий», ФКУЗ Ставропольский НИПЧИ Роспотребнадзора).

У всех доноров выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) скрининг нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ и ВГС с использованием диагностикумов «РеалБест ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ», «РеалБест ВИЧ ПЦР», «РеалБест ВГВ ПЦР», «РеалБест ВГС ПЦР» («Вектор-Бест», Новосибирская область) на амплификаторе (CFX 96, Bio-Rad, США).

Также молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР проводилось на автоматизированной станции Cobas S-201 (Roche, Швейцария).

Результаты анализировали с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

Результаты

Частота выявления серологических маркеров инфекций у доноров не зависит от страны — производителя диагностических систем (табл. 1).

Таблица 1

Скрининг серологических маркеров инфекций у доноров разными методами в 2018 г.

Маркер	Диагностические системы			«Эбботт»		
	Всего	Положительные		Всего	Положительные	
		n	%		n	%
ВИЧ	19 194	8	0,04	5265	6	0,11
ВГВ	19 194	263	1,37	5265	74	1,40
ВГС	19 194	189	0,98	5265	42	0,80
Сифилис*	3788	65	1,29	1365	19	1,39

Примечание. * — за ноябрь, декабрь 2018 г.

Частота выявления ДНК ВГВ при использовании диагностикума «Рош» в 9,7 раза выше, чем при использовании диагностикума «Вектор-Бест» (отношение шансов 9,68, 95%-й доверительный интервал от 2,01 до 46,62, $\chi^2 = 12,11$, $p < 0,002$) (табл. 2).

Таблица 2

NAT-скрининг маркеров инфекций у доноров разными методами в 2017–2019 гг.

Маркер	«Вектор-Бест»			«Рош»		
	Всего	Положительных		Всего	Положительных	
		n	на 10 000 человек, $^0/_{000}$		n	на 10 000 человек, $^0/_{000}$
ВИЧ	35 838	0	0	12 960	0	0
ВГВ	35 838	2	0,56	12 960	7	5,40
ВГС	35 838	0	0,00	12 960	0	0,00

Таблица 3

Скрининг маркеров инфекций у первичных и повторных доноров в 2018 г.

Маркер	Первичные			Повторные		
	Всего	Положительные		Всего	Положительные	
		n	%		n	%
ВИЧ	**8557**	**13**	**0,15**	**15 902**	**1**	**0,006**
ВГВ	**8557**	**253**	**2,96**	**15 902**	**84**	**0,53**
ВГС	**8557**	**137**	**1,60**	**15 902**	**94**	**0,59**
Сифилис	**2207**	**27**	**1,22**	**2946**	**57**	**1,93**
Бруцеллез	**8557**	**12**	**0,4**	**15 902**	**11**	**0,07**
АЛТ	**8557**	**384**	**4,48**	**15 902**	**85**	**0,53**

Впервые проведен анализ выявляемости инфекций у первичных и повторных доноров (табл. 3). Выявляемость маркеров инфекций у первичных доноров выше, чем у повторных: ВИЧ — в 25,0 раза, ВГВ — в 5,6, ВГС — в 2,7, бруцеллез — в 5,7 раза, АЛТ — в 8,5 раза. Маркеры сифилиса у повторных доноров выявляются в 1,6 раза чаще, чем у первичных доноров.

Таблица 4

Скрининг маркеров инфекций у доноров России (n = 2 750 302) и Дагестана в 2018 г.

Маркер	Россия		Дагестан		
	Положительные		Всего	Положительные	
	n	%		n	%
ВИЧ	1209	0,04	24 459	14	0,06
ВГВ	2334	0,08	24 459	337	1,38
ВГС	5049	0,18	24 459	231	0,94
Сифилис	3907	0,14	5153	84	1,63

По сравнению с общероссийскими показателями [9] выявляемость инфекций у дагестанских потенциальных доноров выше: ВИЧ — в 1,3 раза, ВГВ — в 16,2, ВГС — в 5,1, сифилиса — в 11,5 раза. Население Дагестана (3,1 млн человек) составляет 2,1 % населения России. Однако среди всех инфекций,

выявленных у потенциальных российских доноров, доля инфекций, выявленных в Дагестане, составила: ВИЧ — 1,2 %, ВГВ — 14,4 %, ВГС — 4,6 %, сифилиса (за 2 из 12 месяцев) — 2,1 % (табл. 4).

Помимо эпидемиологических факторов, возможно, на высокие показатели встречаемости маркеров инфекций у доноров повлиял недостаточный уровень специфичности лабораторных исследований в разрозненных лабораториях [10]. В 2019 г. обследование всех доноров централизовано в одной лаборатории с надлежащей организацией как внутрилабораторного контроля, так и внешнего контроля качества лабораторных исследований.

Таблица 5

Скрининг маркеров инфекций у доноров (n = 24 459) и пациентов Дагестана в 2018 г.

Маркер	Доноры		Пациенты		
	Положительные		Всего	Положительные	
	n	%		n	%
ВИЧ	14	0,06	5374	13	0,24
ВГВ	337	1,38	4783	91	1,90
ВГС	231	0,94	4783	100	2,09

О неблагоприятной эпидемической ситуации по гемотрансмиссивным инфекциям свидетельствует более высокая, по сравнению с донорами, выявляемость маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов поликлиник и женских консультаций, обследованных на РСПК:

- ВИЧ — на 0,18 % (ОШ 4,23, 95 % ДИ от 1,99 до 9,01, $\chi^2 = 16,62$, $p < 0,001$);
- ВГВ — на 0,52 % (ОШ 1,39, 95 % ДИ от 1,1 до 1,75, $\chi^2 = 7,64$, $p < 0,007$);
- ВГС — на 1,15 % (ОШ 2,24, 95 % ДИ от 1,77 до 2,84, $\chi^2 = 46,97$, $p < 0,001$) (табл. 5).

Заключение

Впервые проведен анализ встречаемости маркеров доноров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и ее компонентов в Республике Дагестан. Установлено, что по сравнению с общероссийскими показателями выявляемость инфекций у дагестанских потенциальных доноров выше: ВИЧ — в 1,3 раза, ВГВ — в 16,2, ВГС — в 5,1, сифилиса — в 11,5 раза. Выявляемость маркеров инфекций у первичных доноров выше, чем у повторных: ВИЧ — в 25,0 раза, ВГВ — в 5,6, ВГС — в 2,7, бруцеллеза — в 5,7 раза, АЛТ — в 8,5 раза. Маркеры сифилиса у повторных доноров выявляются в 1,6 раза чаще, чем у первичных доноров. О проблемах чувствительности лабораторных исследований свидетельствует установленный факт, что частота выявления ДНК ВГВ при использовании диагностикума «Рош» в 9,7 раза выше, чем при использовании диагностикума «Вектор-Бест» ($p < 0,002$).

О неблагоприятной эпидемической ситуации по гемотрансмиссивным инфекциям свидетельствует более высокая, по сравнению с донорами,

выявляемость маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов поликлиник и женских консультаций, обследованных на РСПК: ВИЧ — на 0,18 %, ВГВ — на 0,52 %, ВГС — на 1,15 % ($p < 0,01$). В качестве первоочередной меры повышения чувствительности и специфичности обследования доноров реализована централизация скрининга донорской крови в лаборатории РСПК.

С учетом высокой частоты повышения АЛТ может быть показан предварительный скрининг активности АЛТ в капиллярной крови, особенно у первичных доноров [11].

Перспективным представляется внедрение (по европейскому образцу) повторного обследования доноров с маркерами инфекций в течение 2–4 недель, а также углубленный опрос инфицированных доноров с целью выявления факторов риска гемотрансмиссивных инфекций [12].

Литература

1. Аюпова Р. Ф., Султанбаев У. С., Абсалямова Л. А. и др. Маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С у первичных и повторных доноров крови // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 2. — С. 121–127.

2. Чемоданов И. Г., Камельских Д. В., Шестаков Е. А. и др. Знания и практика менеджмента крови пациента // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 2. — С. 84–102.

3. Roth W. K., Busch M. P., Schuller A. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009 // Vox Sang. — 2012. — Vol. 102, № 1. — P. 82–90.

4. Савчук Т. Н., Буркитбаев Ж. К., Скорикова С. В., Жибурт Е. Б. Эффективность различных систем скрининга маркеров инфекций у доноров крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 91–94.

5. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Переливание компонентов крови в детской больнице // Вестн. службы крови России. — 2014. — № 1. — С. 32–34.

6. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Миниатюризация гемотрансфузий в детской больнице // Вестн. службы крови России. — 2015. — № 1. — С. 59–61.

7. Танкаева Х. С., Махачев Б. М., Жибурт Е. Б. Эволюция службы крови детской клинической больницы // Вестник службы крови России. — 2015. — № 2. — С. 43–46.

8. Танкаева Х. С., Жибурт Е. Б. Переливание крови при талассемии у детей // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2018. — № 1 (26). — С. 71–77.

9. Чечеткин А. В., Данильченко В. В., Григорьян М. Ш. и др. Показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2018 году // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 3. — С. 4–13.

10. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Жибурт Е. Б. Централизация производственной трансфузиологии в Республике Крым // Трансфузиология. — 2018. — Т. 19, № 4. — С. 15–22.

11. Буркитбаев Ж. К., Есенбаева Г. А., Абдрахманова С. А. и др. Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2018. — Т. 28, № 1. — С. 50–54.

12. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Чос О. В., Жибурт Е. Б. Опрос инфицированного донора // Трансфузиология. — 2018. — Т. 19, № 3. — С. 55–60.

Blood-transmitted infections in blood donors and patients in the Republic of Dagestan

H. S. Tankaeva, A. K. Ilueva, E. B. Zhiburt

Republican blood transfusion station, Makhachkala
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

We investigated the rate of detection of blood-borne infections markers in blood donors in Dagestan. In 2018, serological markers of infections were examined in 24459 donors who donated blood and blood components. 48798 donors without serological markers of infections in 2017–2019 PCR was used to determine the genome markers of the human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis B virus (HCV). It was established that, compared with the all-Russian indicators, the detection rate of infections among Dagestan potential donors is higher: HIV — 1.3 times, HBV — 16.2, HCV — 5.1, syphilis — 11.5 times. The detection of infection markers in first-time donors is higher than in repeated ones: HIV — 25.0 times, HBV — 5.6, HCV — 2.7, brucellosis — 5.7 times, ALT — 8.5 times. Syphilis markers in repeated donors are identified 1.6 times more often than in primary donors. The sensitivity of laboratory tests problem is evidenced by the established fact that the detection rate of HBV DNA when using the Roche diagnosticum is 9.7 times higher than when using the Vector-Best diagnosticum ($p < 0.002$). An unfavorable epidemiological situation for blood-borne infections is evidenced by a higher detection rate of blood-borne infections markers in polyclinic and antenatal clinics patients examined at RSPK compared to donors: HIV — by 0.18 %, HBV — by 0.52 %, HCV — by 1.15 % ($p < 0.01$). As a priority measure to increase the sensitivity and specificity of donor testing, centralization of donor blood screening was implemented in the RSPK laboratory.
Key words: *donor, blood, donation, infections, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, alanine aminotransferase.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
проф., д. м. н., зав. кафедрой трансфузиологии
Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава России
105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70,
тел. +7 (495) 211-79-51
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Особенности распределения HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у жителей Северного Кавказа

М. А. Логинова[1], Д. Н. Смирнова[1], С. С. Кутявина[1], О. А. Махова[1], И. В. Парамонов[1], З. М. Татаева[2], Х. С. Танкаева[3], А. И. Кабардиева[3]

[1] ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», г. Киров
[2] ГБУ «Республиканская станция переливания крови» МЗ, Чеченская Республика, г. Грозный
[3] ГБУ «Республиканская станция переливания крови» МЗ, Республика Дагестан, г. Махачкала

Резюме. Проведено HLA-типирование по технологии SBT локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 1987 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края. В ходе исследования выявлено 18 аллельных вариантов по локусу HLA-A, 28 — по локусу HLA-B, 13 — по локусу HLA-C, 13 — по локусу HLA-DRB1, 6 — по локусу HLA-DQB1. Наиболее распространенными аллельными вариантами, частота встречаемости которых составляет более 10 %, среди локусов первого класса являются HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-B*51, HLA-B*13, HLA-B*35, HLA-C*07, HLA-C*06, HLA-C*04, HLA-C*12; среди локусов второго класса: HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*11, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*06, HLA-DQB1*05. Наиболее часто встречающийся пятилокусный гаплотип — HLA-A*02-HLA-B*13-HLA-C*06-HLA-DRB1*07-HLA-DQB1*02, частота встречаемости которого составляет 4,2 %.
Ключевые слова: *доноры ГСК, Северный Кавказ, HLA-аллели, HLA-гаплотипы, частота встречаемости, HLA-типирование.*

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из основных методов лечения онкогематологических заболеваний и ряда других состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза [1].

В качестве доноров при аллогенных трансплантациях могут выступать родственники пациентов, однако, по данным статистики, в России лишь 10–20 % пациентов имеют полностью совместимого родственного донора (брата или сестру) [2]. В некоторых случаях в качестве доноров могут быть родители пациента или гаплосовместимые братья/сестры [3], для остальных пациентов необходим поиск полностью или частично совместимого неродственного донора.

Число потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), зарегистрированных в World Marrow Donor Association, превышает 36 млн человек [4]. Такое количество безвозмездных доноров позволяет трансплантационным центрам, в том числе российским, осуществлять эффективный поиск совместимых доноров ГСК для пациентов, нуждающихся в аллогенной ТГСК.

Однако зачастую для российского пациента не удается подобрать совместимого донора в международном регистре. Это обусловлено тем, что в данном регистре наиболее широко представлены доноры, относящиеся к европейским и североамериканским популяциям, для которых характерна относительно низкая частота встречаемости HLA-аллелей и HLA-гаплотипов, специфичных для населения России. Кроме того, поиск и активация донора из международного регистра, как правило, требует больших временных и материальных затрат.

Решением стало создание и развитие отечественной поисковой системы Bone Marrow Donor Search (BMDS), объединяющей 15 локальных регистров России и Казахстана [5]. И хотя на сегодняшний день число доноров, зарегистрированных в BMDS, превышает 92 тыс. человек [5], большая часть из них рекрутирована в центральноевропейской части страны в регионах с населением, представленным русскими на 75 % и более.

В связи с этим представляется актуальным развитие отечественного регистра потенциальных доноров ГСК за счет рекрутирования доноров в малоизученных регионах, к которым относится популяция Северного Кавказа.

Цель исследования — изучить генетические особенности и частоты распространения HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у жителей Северного Кавказа.

Материалы и методы

В исследование включены 1987 образцов цельной крови, полученных от потенциальных доноров ГСК, подписавших информированное согласие на вступление в регистр и проживающих на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края.

Препараты ДНК для HLA-типирования получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт — K3EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAgen GmbH, Германия). Концентрация и показатель чистоты препаратов ДНК определены на приборе Infinite M200PRO (Tecan, Австрия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 в разрешении от среднего к высокому проводили по технологии SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (GenDx, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl (Thermo Fisher Scientific, США). Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение SBTengine (версия 3.6.1).

Для определения частот встречаемости HLA-аллелей и HLA-гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5.2.2. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [6].

Распределение генов по закону Харди — Вайнберга с количеством шагов в цепи Маркова, равным 100 000 [6], рассчитывали с помощью программного обеспечения Arlequin v.3.5.2.2.

Результаты

Частоты встречаемости аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 с соответствующими стандартными отклонениями представлены в таблицах 1 и 2. В ходе исследования выявлено 18 аллельных вариантов по локусу HLA-A, 28 — по локусу HLA-B, 13 — по локусу HLA-C, 6 — по локусу DQB1, 13 — по локусу HLA-DRB1. Наибольшей частотой встречаемости среди аллельных вариантов локуса HLA-A обладают HLA-A*02 (35,2 %), HLA HLA-A*24 (11,9 %), HLA-A*01 (11,9 %), HLA-A*03 (11,7 %). Среди аллельных вариантов локуса HLA-B наиболее часто встречаются HLA-B*51 (15,9 %), HLA-B*13 (12,3 %), HLA-B*35 (12,1 %). В локусе HLA-C наибольшая частота встречаемости выявлена у аллельных вариантов HLA-C*07 (21,3 %), HLA-C*06 (20,8 %), HLA-C*04 (15,8 %), HLA-C*12 (11,0 %). Частота встречаемости остальных аллельных вариантов составляет менее 10 %. Наиболее редкими вариантами среди аллельных групп локусов I класса оказались HLA-A*36 (0,025 %), HLA-A*74 (0,025 %), HLA-B*45 (0,025 %), HLA-B*53 (0,025 %), выявленные по одному разу.

Среди аллелей локуса HLA-DRB1 наиболее часто в исследуемой популяции выявлялись следующие аллельные группы: HLA-DRB1*04 (18,7 %), HLA-DRB1*13 (16,6 %), HLA-DRB1*07 (15,2 %), HLA-DRB1*11 (12,8 %); среди аллелей локуса HLA-DQB1: HLA-DQB1*03 (36,9 %), HLA-DQB1*02 (23,7 %), HLA-DQB1*06 (23,4 %), HLA-DQB1*05 (13,6 %). Наиболее редкими вариантами среди аллельных групп локусов II класса оказались HLA-DRB1*12 (1,1 %), HLA-DRB1*09 (0,5 %), HLA-DQB1*04 (2,3 %).

Гаплотипы, частота встречаемости которых составляет более 1 %, представлены в таблице 3. По результатам анализа максимальную частоту встречаемости в исследованной популяции имеют гаплотипы A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (4,20 %); A*02-B*51-C*04-DRB1*13-DQB1*06 (3,06 %).

Таблица 1

Аллели локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и частота их встречаемости

HLA-A			HLA-B			HLA-C		
аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение	аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение	аллель	частота встречаемости	стандартное отклонение
A*02	0,351787	0,004744	B*51	0,159285	0,005681	C*07	0,212632	0,006662
A*24	0,119527	0,005440	B*13	0,122798	0,004145	C*06	0,208606	0,005867
A*01	0,119024	0,006242	B*35	0,121288	0,003717	C*04	0,157776	0,006038
A*03	0,116759	0,003354	B*44	0,073478	0,004451	C*12	0,110216	0,005701
A*11	0,061147	0,002669	B*08	0,059386	0,004061	C*03	0,065174	0,003813
A*26	0,055360	0,002721	B*07	0,058379	0,002744	C*15	0,049572	0,003485
A*68	0,046553	0,001548	B*15	0,053347	0,003831	C*05	0,045294	0,003792
A*32	0,036487	0,002561	B*18	0,044288	0,003839	C*02	0,039758	0,002612
A*23	0,021137	0,001984	B*57	0,035229	0,003996	C*16	0,032713	0,003211
A*31	0,017111	0,002035	B*50	0,032964	0,002391	C*14	0,030700	0,001640
A*29	0,016356	0,001767	B*40	0,031958	0,002870	C*01	0,027177	0,002513
A*30	0,014092	0,001827	B*38	0,031706	0,002577	C*08	0,016356	0,001891
A*33	0,012330	0,001341	B*49	0,030448	0,003517	C*17	0,004026	0,000913
A*25	0,009059	0,000936	B*27	0,026673	0,002637			
A*66	0,002265	0,001081	B*55	0,025415	0,001514			
A*69	0,000503	0,000250	B*52	0,019628	0,002287			
A*36	0,000252	0,000231	B*39	0,016105	0,002048			
A*74	0,000252	0,000309	B*14	0,014847	0,001992			
			B*37	0,014595	0,002223			
			B*58	0,012330	0,001504			
			B*56	0,005536	0,001040			
			B*47	0,003775	0,001143			
			B*41	0,003523	0,001230			
			B*48	0,001258	0,000761			
			B*54	0,000755	0,000462			
			B*46	0,000503	0,000394			
			B*45	0,000252	0,000220			
			B*53	0,000252	0,000133			

Результаты анализа каждого локуса на соответствие равновесному распределению Харди — Вайнберга представлены в таблице 4. Для четырех локусов значение $p > 0,05$, что свидетельствует о соответствии распределения генотипов закону Харди — Вайнберга, для локуса HLA-B значение $p = 0,00519$, что, вероятно, отражает относительную замкнутость изученной популяции.

Таблица 2

Аллели локусов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и частота их встречаемости

HLA-DRB1			HLA-DQB1		
аллель	**частота встречаемости**	**стандартное отклонение**	**аллель**	**частота встречаемости**	**стандартное отклонение**
DRB1*04	0,187217	0,006613	DQB1*03	0,369653	0,006627
DRB1*13	0,165576	0,005963	DQB1*02	0,237041	0,007901
DRB1*07	0,151988	0,005654	DQB1*06	0,234273	0,009799
DRB1*11	0,127831	0,002390	DQB1*05	0,136387	0,005566
DRB1*03	0,097886	0,004909	DQB1*04	0,022647	0,002200
DRB1*15	0,086563	0,004333			
DRB1*01	0,069955	0,003653			
DRB1*14	0,037997	0,002583			
DRB1*08	0,025667	0,002926			
DRB1*16	0,017363	0,001805			
DRB1*10	0,016105	0,001824			
DRB1*12	0,011072	0,001350			
DRB1*09	0,004781	0,001429			

Таблица 3

Гаплотипы HLA-A-B-C-DQB1-DRB1
в порядке уменьшения частоты встречаемости

Гаплотип HLA-A-B-C-DRB1-DQB1	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,041934	0,002041
A*02-B*51-C*04-DRB1*13-DQB1*06	0,030612	0,003112
A*01-B*15-C*07-DRB1*13-DQB1*06	0,016544	0,001890
A*03-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,012394	0,002298
A*01-B*57-C*06-DRB1*04-DQB1*03	0,011844	0,001110
A*02-B*44-C*05-DRB1*11-DQB1*03	0,011763	0,001607
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,011614	0,001014
A*02-B*35-C*04-DRB1*04-DQB1*03	0,011337	0,002200
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,011056	0,001619
A*26-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,011010	0,001400
A*02-B*13-C*06-DRB1*04-DQB1*03	0,010957	0,002053
A*01-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,010597	0,001671

Примечание: в общей сложности было определено 1068 из 19 008 потенциально возможных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1-DQB1.

Таблица 4

Уровни соответствия закону Харди — Вайнберга и ожидаемая гетерозиготность изученных локусов

Локус	Количество образцов	Гетерозиготность		Достигаемый уровень значимости (P-value)	Стандартное отклонение
		обнаруженная экспериментально	ожидаемая		
HLA-A	1987	0,80624	0,82262	0,54150	0,00033
HLA-B	1987	0,89834	0,92000	0,00519	0,00006
HLA-C	1987	0,84801	0,86107	0,75503	0,00038
HLA-DRB1	1987	0,85556	0,87354	0,75745	0,00033
HLA-DQB1	1987	0,71213	0,73336	0,26347	0,00037

Обсуждение

В ходе проведенных исследований получены данные о частотах встречаемости HLA-аллелей и HLA-гаплотипов в популяции Северного Кавказа, проживающей на территориях Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края. Большинство кавказских народов в основном принадлежит к кавкасионскому антропологическому типу европеоидной расы [7]. Данный тип характерен для восточных этнографических групп грузинского народа, вайнахов (чеченцев, ингушей, бацбийцев), осетин, аварцев, андо-цезских народов, даргинцев, лакцев, карачаевцев, балкарцев, рутульцев и других лезгиноязычных народов [7].

Среди аллелей локуса HLA-A наибольшую частоту встречаемости в изученной популяции имеет HLA-A*02 (35,2 %) [8]. В России данная аллельная группа преобладает в большинстве российских популяций: у башкир Южного Урала (33,6 %) [9], в Северо-Западном регионе (30,1 %), на Северном Урале (29,7 %), в московской популяции (28,8 %) [10], на острове Сахалин (28,3 %), в Самарской области (27,8 %) [11], среди татар Северного Урала (27,4 %), у архангельских поморов (26 %), ненцев (26,1 %), жителей Чувашии (25 %) [12], Северной Осетии (24,8 %), Бурятии (24,7 %) и Грузии (31,0 %) [8]. Второе место по частоте встречаемости среди аллельных групп локуса HLA-A занимает HLA-A*24, характерный для ненцев (37,5 %) [13], жителей Мурманска (26 %) [14], бурятов (23 %), чувашей (18,9 %) [12], нагайбаков (16,1 %) [8]. На третьем месте по распространенности находится аллельный вариант HLA-A*01, который также встречается у жителей Северного Урала (18,1 %) [9], архангельских поморов (14 %) [13] и жителей северо-запада России (11,9 %) [8]. Самой редко встречающейся аллельной группой оказалась HLA-A*74 (0,025 %), которая с низкой частотой выявляется практически во всех российских популяциях [8].

Полученный профиль частоты распределения аллельных групп локуса HLA-A: HLA-A*02 (35,2 %), HLA-A*24 (11,9 %), HLA-A*01 (11,9 %) — совпадает с профилем распределения аллелей башкир Южного Урала — HLA-A*02 (33,6 %), HLA-A*24 (14,4 %), HLA-A*01 (8,9 %) [8].

В локусе HLA-B наиболее распространенной аллельной группой оказалась HLA-B*51 (15,9 %), которая с высокой частотой также встречается у жителей Грузии (15,7 %), Армении (14,4 %), Северной Осетии (12,6 %), а также среди башкир Северного Урала (10,6 %) [8]. Второе место по частоте распространения занимает аллельный вариант B*13 (12,3 %), в России данная аллельная группа распространена в следующих популяциях: башкиры Южного Урала (16,1 %, первое место по распространенности), татары Южного Урала (10,7 %, второе место по распространенности), нагайбаки (8,9 %, второе место по распространенности) [9], среди мировых популяций данная группа больше распространена в Китае (21,9 %) и на Тайване (14,8 %) [8]. Третье место по распространенности занимает аллельный вариант HLA-B*35, который часто встречается в различных популяциях Мексики (от 38,9 %), Армении (от 19,8 %), среди российских популяций данный аллель распространен в Чувашии (18,9 %, первое место по распространенности) [12], Мурманске (14 %, второе место по распространенности в данной популяции) [13], среди нагайбаков Челябинской области (13,4 %, первое место по распространенности), татар (13,09 %, первое место по распространенности), архангельских поморов (12 %, второе место по распространенности), среди жителей северо-запада России (12,7 %, первое место по распространенности). Самой редкой аллельной группой у жителей Северного Кавказа оказалась HLA-B*53, частота встречаемости которой составила 0,025 % [8].

Локус HLA-C у жителей Северного Кавказа характеризуется преобладанием следующих аллелей: HLA-C*07 (21,3 %), HLA-C*06 (20,9 %), HLA-C*04 (15,8 %), HLA-C*12 (11 %). Преимущественный перевес в частоте встречаемости аллеля HLA-C*07 характерен для большинства мировых популяций [8, 14], в России данный аллель находится на первом месте по частоте встречаемости среди аллельных групп локуса HLA-C в северо-западной (26,5 %), московской (25,7 %) популяциях, среди татар (24,8 %), жителей Северной Осетии (24 %). Аллельная группа HLA-C*06 среди российских популяций характерна для Северной Осетии (15,3 %), Республики Тыва (11,5 %), бурятов (11,7 %), для всех перечисленных популяций данная аллельная группа является второй по частоте распространения. Самая редкая для исследуемой популяции Северного Кавказа аллельная группа HLA-C*17 оказалась редко встречающейся в большинстве российских популяций [8].

Таким же по частоте аллельным профилем по локусу HLA-C — HLA-C*07 (21,3 %), HLA-C*06 (20,8 %), HLA-C*04 (15,8 %) — характеризуются популяции: Северной Осетии — HLA-C*07:01 (24 %), HLA-C*06:02 (15,3 %), HLA-C*04:01 (8,2 %), архангельских поморов — HLA-C*07:02 (26 %), HLA-C*06:02 (13 %), HLA-C*04 (12 %), Москвы — HLA-C*07 (25,7 %), HLA-C*06 (13 %), HLA-C*04 (12,8 %) [8].

Наиболее распространенной аллельной группой по локусу HLA-DRB1 оказалась HLA-DRB1*04 (18,7 %), которая встречается у населения

Мурманска (32,7 %) [13], Чукотского автономного округа (30 %), эскимосов (28 %), ненцев (20,9 %) [13], архангельских поморов (17,9 %), жителей Архангельска (16,6 %) [15], Костромы (11,9 %) [8]. На втором месте по частоте встречаемости у жителей Северного Кавказа по данному локусу находится аллельный вариант HLA-DRB1*13 (16,6 %), также широко распространенный в Северной Осетии (21,6 %), на северо-западе России (16,5 %), среди башкир Южного Урала (15,4 %), населения Вологды (14,9 %) [15], популяции татар Южного Урала (14,4 %) [8]. В свою очередь, аллельная группа HLA-DRB1*07, занимающая в популяции Северного Кавказа третье место по частоте встречаемости (15,2 %), также широко распространена у башкир и татар Южного Урала (21,6 и 19,6 % соответственно) [9], среди нагайбаков Челябинской области (17,4 %), населения Смоленска (17,3 %) [15], Вологды (14,9 %) [8].

Профиль частоты распределения аллельных групп локуса HLA-DRB1: HLA-DRB1*04 (18,7 %), HLA-DRB1*13 (16,5 %), HLA-DRB1*07 (15,2 %), полученный в ходе исследования, не совпадает ни с одной из изученных российских популяций.

При изучении локуса HLA-DQB1 выявили, что для населения Северного Кавказа характерен генетический профиль HLA-DQB1*03 (36,9 %), HLA-DQB1*02 (23,7 %), HLA-DQB1*06 (23,4 %), HLA-DQB1*05 (13,6 %). Аллельная группа DQB1*03 распространена на северо-западе России (44,8 %), среди бурятов (43 %), в московской популяции (33 %) и в Северной Осетии (30,7 %). DQB1*02 чаще всего встречается среди башкир Южного Урала (25,7 %), татар Южного Урала (22,6 %) [9], популяции Северной Осетии (23,6 %), Москвы (21,1 %) [8].

Аллельный профиль по локусу HLA-DQB1: HLA-DQB1*03 (36,9 %), HLA-DQB1*02 (23,7 %), HLA-DQB1*06 (23,4 %) — совпадает с профилем популяций Тувы — HLA-DQB1*03:01 (28,4 %), HLA-DQB1*02 (12,7 %), HLA-DQB1*06:02 (11,4 %) — и бурят — HLA-DQB1*03 (43 %), HLA-DQB1*02 (20 %), HLA-DQB1*06 (10,7 %) [8].

В ходе исследования определены 1068 гаплотипов из 19 008 потенциально возможных. На первом месте по частоте встречаемости оказался гаплотип A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (4,2 %). Данный гаплотип встречается в популяции Карелии в высоком разрешении (A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:01-DPB1*04:01) с частотой 1,84 %, в популяции Северной Осетии с частотой 1,6 % [8]. На втором месте с частотой встречаемости 3,06 % находится гаплотип A*02-B*51-C*04-DRB1*13-DQB1*06, который, согласно сайту Allelefrequencies.net, является достаточно редким, найден лишь у 0,056 % в Республике Карелия в высоком разрешении (A*02:01-B*51:01-C*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03-DPB1*04:02), в мировых популяциях также частота встречаемости незначительна [8].

В ходе исследования выявлено девять новых аллелей [16, 17], их перечень и характеристика представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика новых аллелей, выявленных в популяции Северного Кавказа

№	Аллель	Описание замены [16]	Количество человек, у которых выявлен данный аллель	Дата регистрации [16]
1	A*01:217	Кодирующая, 4-й экзон	2	30.09.2016
2	A*02:658	Кодирующая, 2-й экзон	1	31.10.2016
3	A*24:314	Кодирующая, 3-й экзон	17	20.06.2015
4	A*26:106	Кодирующая, 2-й экзон	1	31.10.2014
5	B*57:78	Кодирующая, 2-й экзон	6	30.04.2015
6	C*05:145	Кодирующая, 5-й экзон	1	31.10.2016
7	DQB1*03:01:26	Синонимичная, 3-й экзон	1	30.11.2014
8	DRB1*13:202	Кодирующая, 2-й экзон	1	30.04.2015
9	DRB1*15:122	Кодирующая, 2-й экзон	1	30.04.2015

Из данных, представленных в таблице 5, следует, что из девяти аллелей, впервые выявленных в популяции Северного Кавказа, восемь характеризуются заменой, приводящей к изменению структуры белка. Более того, у шести аллелей замена произошла в ключевых экзонах (2-м, 3-м — для локусов I класса, 2-м — для локусов II класса), что приводит к изменению аминокислотной последовательности в пептид-связывающем сайте.

Заключение

В ходе проведенного исследования изучены частоты встречаемости локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и пятилокусных гаплотипов у потенциальных доноров из Чеченской Республики, Республики Дагестан и Ставропольского края. Полученные данные подтверждают генетическую близость жителей Северного Кавказа населению Армении, Грузии, Северной Осетии. Анализ пятилокусных гаплотипов показал достаточно низкую частоту встречаемости наиболее распространенных гаплотипов для популяции Северного Кавказа среди российских популяций, что обусловлено национальными особенностями исследуемой популяции и недостаточной изученностью HLA-генотипов жителей России. При этом следует отметить, что наиболее часто встречающиеся у жителей Северного Кавказа аллельные группы не являются уникальными, они достаточно широко распространены на территории России, что повышает вероятность нахождения генетически идентичного по HLA-аллелям неродственного донора из данной географической области для любого жителя России. В то же время наличие новых аллелей, циркулирующих в популяции Северного Кавказа, доказывает целесообразность дальнейшего расширения регистра потенциальных доноров ГСК, в том числе за счет жителей из малоизученных регионов Российской Федерации.

Литература

1. Старцева А. Ю., Янушевская Е. А., Усс А. Л., Кривенко С. И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — С. 83–85.

2. Логинова М. А., Кутявина С. С., Смирнова Д. Н. и др. Оценка результатов подбора совместимых доноров в Российской Федерации для пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Трансфузиология. — 2018. — № 3 (19). — С. 39–45.

3. Wingard J. R., Gastineau D. A., Leather H. L. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. — A Handbook for Clinicians. 2nd Edition. AABB, Bethesda, Maryland. 2015. — 970.

4. Электронный ресурс: https://wmda.info/ (дата обращения 05.11.2019).

5. Макаренко О. А., Алянский А. Л., Иванова Н. Е. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search // Клиническая онкогематология. — 2017. — № 10 (1). — С. 39–44.

6. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. — Evolutionary Bioinformatics Online. — 2007; 23 (1): 47–50. — Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC2658868/ (accessed 06 Apr 2017).

7. Электронный ресурс: https://ru.wikipedia.org/wiki/Северный_Кавказ (дата обращения: 26.08.2019).

8. Электронный ресурс: http://www.allelefrequencies.net (дата обращения: 20.09.2019).

9. Suslova T. A., Burmistrova A. L., Chernova M. S. et al. HLA-gene and haplotype frequencies in Bashkirs, Russians and Tatars, living in the Chelyabinsk regione (Russian South Urals) // International Journal of Immunogenetics. — 2012. — Vol. 39. — p. 394–408.

10. Pukhlikova T., Lebedeva L., Chumak A. et al. The frequency of HLA-A/B/DRB1 haplotypes in the Russian population of Moscow region // Tissue Antigenes. — 2015. — № 85. — P. 184.

11. Toropovskiy A, Trusova L., Volchkov S. et al. Distribution of HLA alleles in population of Samara region // Tissue Antigens. — 2009. — № 73. — P. 464.

12. Arnaiz-Villena A., Martinez-Laso J., Moscoso J. et al. HLA alleles of Chuvash from European Russia // Human Biology. — 2003. — № 75. — С. 375–392.

13. Evseeva I., Spurkland A., Thorsby E. et al. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia // Tissue Antigens. — 2002. — № 59. — P. 38–43.

14. Кузьминова Е. П., Чапова Р. С., Хамаганова Е. Г. Иммуногенетический профиль (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) популяции осетин Северного Кавказа // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. — № 12. — С. 281–291.

15. Boldyreva M. N., Alexeev L. P., Khaitov R. M. et al. HLA-genetic diversity among populations of Russia and FSU. I. Russians // Immunologia (Russia). — 2005. — № 26. — С. 260–263.

16. Электронный ресурс: https://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/ipd/imgt/hla/allele.cgi (дата обращения: 21.10.2019).

17. Логинова М. А., Парамонов И. В., Татаева З. М., Кабардиева А. И. Новый аллель локуса HLA-A, A*24:314, выявленный в популяциях Северного Кавказа // Гематология и трансфузиология. — 2016. — № 61 (2). — С. 96–100.

Distribution of HLA alleles and haplotypes in the population of the North Caucasus

M. A. Loginova[1], D. N. Smirnova[1], S. S. Kutyavina[1], O. A. Makhova[1], I. V. Paramonov[1], Z. M. Tataeva[2], H. S. Tankaeva[3], A. I. Kabardieva[3]
[1] Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia
[2] Republican blood transfusion station MOH of the Chechen Republic, Grozny, Russia
[3] Republican blood transfusion station MOH of the Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

HLA typing using SBT technology of the HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 loci of 1987 of potential hematopoietic stem cell donors living in the Chechen Republic, the Republic of Dagestan, and the Stavropol Region was performed. The study revealed 18 alleles at the HLA-A locus, 28 at the HLA-B locus, 13 at the HLA-C locus, 13 at the HLA-DRB1 locus, 6 at the HLA-DQB1 locus. The most common alleles, the frequency of occurrence of which is more than 10 %, among the loci of class I are: HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-B*51, HLA-B*13, HLA-B*35, HLA-C*07, HLA-C*06, HLA-C*04, HLA-C*12; among the loci of class II: HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*11, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*06, HLA-DQB1*05. The most common five-locus haplotype is HLA-A*02-HLA-B*13-HLA-C*06-HLA-DRB1*07-HLA-DQB1*02, whose frequency of occurrence is 4.2 %.
***Key words*:** *HSC donors, North Caucasus, HLA alleles, haplotypes, frequency of occurrence, HLA typing.*

Адрес для корреспонденции

Мария Александровна Логинова,
к. б. н., заведующий научно-исследовательской лабораторией
прикладной иммуногенетики
ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72,
тел. +7 (909) 721-67-28
e-mail: mlogin2010@gmail.com

Гемонадзор в Великобритании

И. Г. Чемоданов, Е. Г. Аверьянов, С. И. Кузнецов, Н. С. Кузьмин, Е. Б. Жибурт

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

Резюме. Изучили особенности отчетов и анализа неблагоприятных событий в службе крови Великобритании, где в 2018 г. было выпущено около 2,3 млн компонентов крови, риск фатальной трансфузионной реакции был близок к 1 на 117 000, причинено серьезного вреда здоровью реципиента — около 1 на 21 000 выпущенных компонентов крови.

Частота серьезных нежелательных явлений у доноров в 2018 г. составила 0,23 на 10 000 донаций, или 1 серьезная реакция на 43 794 донации.

На частоту отчетов о реакциях влияют:

• приверженность медиков гемонадзору;
• осведомленность о реакциях и процедуре отчета;
• новые знания и меняющиеся определения реакций;
• новые и меняющиеся медицинские технологии.

Несмотря на отличия в традициях и методиках гемонадзора, можно констатировать, что: а) безопасность переливания крови в развитых странах находится на небывало высоком уровне; б) изучение опыта коллег полезно.

В частности, изучив британский опыт, можно сделать вывод, что для российской службы крови важно:

а) дополнить класс номенклатуры медицинских услуг «A12.05.007. Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy» видом «A12.05.007.004. Определение фенотипа антигенов эритроцитов системы Kidd»;

б) внедрять политику переливания плазмы доноров-мужчин.

Ключевые слова: *гемонадзор, трансфузионные реакции, переливание крови, компоненты крови, безопасность, осложнения, побочные эффекты.*

Введение

Гемонадзор необходим для выявления и предотвращения неблагоприятных событий, происходящих или повторяющихся в связи с переливанием крови, с целью повышения безопасности, эффективности и действенности переливания крови на протяжении всей цепи переливания крови — от донора до реципиента. Система должна включать мониторинг, выявление, сообщение, расследование и анализ неблагоприятных событий, инцидентов и реакций, связанных с переливанием и изготовлением продуктов крови [1].

Система гемонадзора в Великобритании развивается в течение 23 лет и является одной из ведущих в мире [2].

Цель работы. Изучить особенности отчетов и анализа неблагоприятных событий в службе крови Великобритании.

Методы

Изучены ежегодные отчеты системы гемонадзора в Великобритании SHOT (serious hazards of transfusions) [3].

Результаты

Отчеты SHOT представляют собой монографии объемом, в последние годы более 200 страниц [4–6]. По результатам анализа отчетов можно оценить динамику потребления компонентов крови, количества учтенных трансфузионных реакций, выделить особенности квалификации ошибок в службе крови, а также обобщить актуальные ключевые послания SHOT.

Потребление компонентов крови

Первые данные учета выдачи компонентов крови в регионах современной SHOT опубликованы в 1999 г. (табл. 1). С тех пор количество доз выданных в клиники эритроцитов сократилось на 38,2 %, количество тромбоцитов увеличилось на 18,3 %. На потребление свежезамороженной плазмы (СЗП) существенное влияние оказала вспышка болезни Крейтцфельдта — Якоба [7]. Количество выданных доз сократилось на 17,7 %, среди них 35,3 % составляет СЗП, патогенредуцированная методом «растворитель/детергент» (РД-СЗП) или метиленовым синим и видимым светом (МС-СЗП). Взамен единичных доз криопреципитата в последние годы готовят пулы из пяти доз, содержащие не менее 700 мг фибриногена. В пересчете потребление криопреципитата увеличилось на 143,8 %.

Таблица 1

Компоненты крови, выданные в клиники Великобритании

Компонент	1999	2008	2018
Эритроциты	2 737 572	2 174 256	1 692 334
Тромбоциты	249 622	258 419	295 404
СЗП	365 547	295 085	194 630
РД-СЗП	НД	НД	99 190
МС-СЗП	НД	НД	7060
Криопреципитат	94 114	117 699	45 897

Трансфузионные реакции

В таблицах 2 и 3 представлены данные последних трех ежегодных отчетов [4–6].

В **гемолитические реакции** в 2018 г. были вовлечены антитела к антигенам (указаны абсолютные значения): Jk^a — 10, сочетанные, включая Jk^a или Jk^b, — 4, с — 2, сочетанные — 2, Jk^b — 1, Fy^a — 1, M — 1.

Тем самым из 21 вида упомянутых нерегулярных антител 15 относятся к антигенам системы Кидд. В действующей российской номенклатуре медицинских услуг[1] исследование антигенов Кидд пока не предусмотрено.

Для поиска неопределяемых в плазме антител рекомендуют использовать тесты элюции.

Для выявления у пациента анамнестических антител госпиталям рекомендуют обращаться к национальной базе данных Sunquest's Integrated Clinical Environment (Sp-ICE), содержащей информацию об антителах, ранее выявленных у пациента.

При **фебрильных реакциях** нередко ошибочно назначают антигистаминные препараты и стероиды [8].

Пулированные тромбоциты, взвешенные в добавочном растворе, связаны со снижением аллергического ответа. Для пациентов с **аллергическими реакциями** в анамнезе следует рассмотреть возможность использования легкодоступных пулированных тромбоцитов, взвешенных в добавочном растворе. Это должно относиться и к педиатрическим пациентам, которым обычно предпочитают выдавать аферезные тромбоциты. Если реакции продолжаются, несмотря на антигистаминное прикрытие, то можно назначить тромбоциты, повторно взвешенные в 100%-м добавочном растворе [9].

Легочные осложнения продолжают вносить большой вклад в посттрансфузионную летальность и заболеваемость. Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI), определяется SHOT как инфильтраты в легких во время или в течение 6 часов после переливания при отсутствии других причин или в присутствии антител к антигенам лейкоцитов (HLA) или нейтрофилов (HNA), имеющимся у реципиента. Случаи, которые не соответствуют этим критериям и не удовлетворяют обновленным критериям для связанной с переливанием циркуляторной перегрузки (TACO), включены в категорию одышки, связанной с переливанием крови (TAD). Возможно, что некоторые из случаев TAD были TRALI или TACO, но подробностей и/или расследований было недостаточно для включения их в эти категории.

Частота ТРАЛИ драматически снизилась с 2003 г. (24 случая), когда был введен принцип использования СЗП мужчин.

В России впервые в 2019 г. только плазму мужчин в клинику стала выдавать Свердловская ОСПК (А. М. Орлов, персональное сообщение).

Обо всех случаях респираторного дистресса, развившихся в течение 24 часов после переливания крови, рекомендовано докладывать SHOT, чьи эксперты помогут установить точный диагноз.

Перед переливанием крови по возможности следует проводить формальную оценку риска циркуляторной перегрузки (TACO) (особенно у паци-

[1] Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

ентов старше 50 лет или с весом менее 50 кг), поскольку TACO является наиболее распространенной причиной посттрансфузионной летальности и серьезной заболеваемости [10, 11].

Посттрансфузионная пурпура — тромбоцитопения, возникающая через 5–12 дней после переливания клеток крови (эритроцитов или тромбоцитов), связанная с наличием у пациента антител, направленных против систем антигенов тромбоцитов человека (HPA). В единственном зарегистрированном случае выявили анти-HPA-1a, эффективная терапия — внутривенный иммуноглобулин и преднизолон.

К **неклассифицируемым реакциям** отнесли резкую тахикардию, боль, рвоту и дефекацию, гипертензию.

Зарегистрированы инфицированные реципиенты: вирусные гепатиты B (эритроциты, низкая концентрация ДНК) и E (аферезные тромбоциты регулярного донора), эпидермальный стафилококк (7-дневные аферезные тромбоциты).

Таблица 2

Трансфузионные реакции в Великобритании

Событие	2016	2017	2018
Фебрильные, аллергические и гипотензивные реакции	253	284	238
Гемолитические реакции	35	42	35
ТРАЛИ	0	3	1
Циркуляторная перегрузка	86	92	110
Диспноэ	10	20	8
Посттрансфузионная пурпура	0	0	1
Неклассифицируемая реакция	9	11	8
Гемотрансмиссивные инфекции	1	1	3

Таблица 3

Ошибки в службе крови Великобритании

Событие	2016	2017	2018
Предпосылка	1283	1359	1451
Правильная кровь правильному пациенту	227	200	216
Ошибки обращения и хранения	192	243	264
Перелит неправильный компонент крови	331	307	272
Ошибки иммуноглобулина анти-D	409	426	466
Переливания, которых можно было не делать	114	НД	108
Отсроченные переливания	101	НД	112
Осложнения аппаратной реинфузии	9	17	17

Ошибки

SHOT учитывает ошибки работы службы крови, ускользающие от гемонадзора многих других стран (табл. 3).

Предпосылка (near-miss event) — любая ошибка, которая, если бы ее не обнаружили, могла бы привести к определению неверной группы крови или переливанию неправильного компонента, но была выявлена до переливания [12].

Предпосылки по-прежнему составляют значительную долю (1451/3326, 43,6 %) инцидентов, о которых сообщалось в SHOT, и вновь их количество увеличилось, n = 1451 в 2018 г. по сравнению с n = 1359 в 2017 г.

Персонал, участвующий в переливании, должен быть бдительным на каждом этапе процесса переливания — он должен проверять каждый этап, особенно там, где проводится идентификация пациента, и никогда не должен допускать, чтобы ошибки были допущены на предыдущих этапах процесса или в любое время в прошлом. Персонал должен стремиться сделать это правильно с первого раза и каждый раз. Клиницисты должны знать о рисках осложнений, связанных с переливанием крови, у пациентов с тяжелой анемией и должны быть особенно осторожны, когда у пациентов есть дополнительные факторы риска [13].

Выявление и расследование предпосылок — ключевой элемент выявления и контроля рисков до того, как наступит фактический вред. Это может значительно улучшить безопасность переливания крови и повысить культуру безопасности в здравоохранении.

«Правильная кровь правильному пациенту» (right blood, right patient) — инцидент, при котором формально переливание выполнено корректно, несмотря на одну или несколько серьезных ошибок, которые в других обстоятельствах могли привести к неправильному переливанию компонента крови.

Избежать этого типа ошибок можно, привлекая к переливанию крови только обученных сотрудников.

При анализе **ошибок обращения и хранения** обращают внимание на следующие положения:

- особая бдительность требуется при взятии проб у новорожденных от многоплодной беременности;
- переливание эритроцитов должно быть завершено в течение 4 часов после изъятия контейнера из холодильника;
- не тратьте O D-отрицательные дозы: используйте O D-положительные дозы в неотложных ситуациях у пациентов женского пола старше 50 лет и у мужчин старше 18 лет;
- в медицинских записях не нужно использовать аббревиатуры — другие сотрудники могут их расшифровать по-своему, с другим смыслом.

Переливание АВО-несовместимой крови привело к рекомендации: ручная интерпретация результатов во время тестирования должна требовать проверки второго лица для подтверждения результатов и интерпретации, а система управления лабораторной информацией должна быть валидирована, чтобы при необходимости исключить электронную выдачу компонента.

272 из 466 сообщений связано с **ошибками введения анти-D-иммуноглобулина** (Ig) — пропуском или поздним введением. Имеются данные о неправильном понимании рутинной дородовой профилактики анти-D Ig и необходимости дополнительного анти-D Ig при любых потенциально сенсибилизирующих событиях.

Обо всех случаях первого выявления анти-D у беременных необходимо сообщать в SHOT.

Еще один вид ошибок — **переливания, которых можно избежать**. Это случаи, когда кровь пригодна для переливания и совместима с пациентом, но решение о переливании ошибочно. В частности, переливание O D-отрицательной крови, когда для пациента была легко доступна идентичная или совместимая кровь. Из 108 таких переливаний в 2018 г. 15 привели к циркуляторной перегрузке.

При неожиданном падении концентрации гемоглобина в отсутствие других признаков кровопотери рекомендуется повторить лабораторное исследование.

Четыре случая переливания плазмы произошли вследствие отбора лабораторного образца в гепаринизированный шприц.

Среди **осложнений аппаратной реинфузии** — поломки оборудования, ошибки оператора, внесение в операционное поле жидкости, не предназначенной для внутривенного введения, гипотензия от лейкофильтров.

Задержка переливания крови — важная причина смерти, 25 из 115 (21,7 %) с 2010 по 2016 г.

В качестве ошибки квалифицируют **переливание необлученной крови** при наличии соответствующих показаний (81 случай в 2018 г.).

Во избежание ошибок, связанных с **человеческим фактором**, организациям службы крови рекомендуют нанимать специалиста по эргономике.

Таблица 4

Исходы трансфузионных реакций в Великобритании в 1996–2018 гг.

Событие	Смерть	Тяжелое состояние	Нет тяжелого состояния
1	2	3	4
Всего	282	1565	19 627
Ошибки обращения и хранения	0	0	2917
Перелит неправильный компонент крови	24	153	4874
Ошибки иммуноглобулина анти-D	1	27	3860
Избыточные или отсроченные переливания	54	41	2024
Фебрильные, аллергические и гипотензивные реакции	24	709	3704
Гемолитические реакции	22	118	684
ТРАЛИ	40	139	25
Циркуляторная перегрузка	70	261	478
Диспноэ	10	24	114
Посттрансфузионная пурпура	3	14	40
Неклассифицируемое осложнение	7	12	44

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Болезнь «трансплантат против хозяина»	14	0	0
Гемотрансмиссивные инфекции	13	61	19
Осложнения аппаратной реинфузии	0	6	195

Исходы трансфузионных реакций

Выделяют три вида исходов трансфузионных реакций (табл. 4):

- летальный;
- тяжелое состояние или значительная заболеваемость (major morbidity);
- нет тяжелого состояния (minor morbidity).

К тяжелым состояниям относят следующие:

- интенсивная терапия и/или вентиляция, почечный диализ и/или почечная недостаточность;
- массивное кровотечение из-за коагулопатии, вызванной переливанием крови;
- наличие острого внутрисосудистого гемолиза, например гемоглобинемия или тяжелая гемоглобинурия;
- опасная для жизни острая реакция, требующая немедленного медицинского вмешательства;
- персистирующая вирусная инфекция;
- острая симптоматически подтвержденная инфекция;
- аллоиммунизация к D или K у женщины с детородным потенциалом;
- реакция, приводящая к низкому или высокому уровню гемоглобина в степени, достаточной для того, чтобы вызвать риск для жизни, если нет немедленного медицинского вмешательства.

Задержки при переливании крови и легочные осложнения были основными причинами зарегистрированных смертельных случаев, связанных с переливанием крови (n = 20), в 2018 г. Переливания с легочными осложнениями в наибольшей степени способствовали как смертности, так и значительной (major) заболеваемости (n = 109). Значительная заболеваемость была вызвана фебрильными, аллергическими или гипотензивными реакциями, а также легочными осложнениями.

Общие послания SHOT по итогам 2016–2018 гг.

• Кадровые проблемы отмечены как способствующие многим событиям, сообщаемым SHOT. На всех участках, связанных с переливанием крови, должно быть соответствующее штатное расписание. Распределение ресурсов имеет решающее значение: неадекватное кадровое обеспечение, отсутствие подготовки и плохой контроль — все это может быть связано с повышенным риском ошибки.

• Неотложное переливание спасает жизни. Не задерживайте. Не позволяйте пациенту истечь кровью или умереть от анемии.

• Культура ответственности (в отличие от обвинений) является неотъемлемой частью предотвращения ошибок. Необходим тщательный анализ первопричин всех неблагоприятных инцидентов, который должен идентифицировать системные проблемы и человеческие факторы, чтобы можно было принять соответствующие меры.

• На каждом этапе процесса переливания не предполагайте, что ошибки не были сделаны на предыдущем этапе; проверяйте каждый шаг, особенно идентификацию пациента.

• Все большую долю компонентов крови переливают пожилым пациентам с сопутствующей патологией. Врачи должны понимать риски переливания и управлять ими, а также знать об альтернативных подходах к лечению анемии.

• АВО-несовместимые переливания — верхушка айсберга и результат неспособности идентифицировать пациента во время отбора образца (неправильная кровь в пробирке) или введения неправильному пациенту. Прикроватный чек-лист предотвратит ошибки введения.

• Легочные осложнения, особенно связанная с переливанием циркуляторная перегрузка (ТАСО), — причина большинства посттрансфузионных смертей и тяжелой заболеваемости.

• Системы информационных технологий (ИТ) не всегда надежны. Они должны быть правильно настроены и валидированы. ИТ-поставщики должны работать вместе, чтобы стандартизировать свои продукты в Великобритании.

• Многие ошибки при переливании крови, некоторые с серьезными клиническими последствиями, связаны с плохой связью между командами, сменами и партнерами. Инфраструктура нуждается в улучшении для облегчения обмена результатами внутри и между больницами.

Заключение

Переливание крови в Великобритании считают очень безопасной процедурой: в 2018 г. было выпущено около 2,3 млн компонентов крови, риск фатальной трансфузионной реакции был близок к 1 на 117 000, а серьезного вреда здоровью реципиента было причинено около 1 на 21 000 выпущенных компонентов крови.

Частота серьезных нежелательных явлений у доноров в 2018 г. составила 0,23 на 10 000 донаций, или 1 серьезная реакция на 43 794 донации.

На частоту отчетов о реакциях влияют:

- приверженность медиков гемонадзору;
- осведомленность о реакциях и процедуре отчета;
- новые знания и меняющиеся определения реакций;
- новые и меняющиеся медицинские технологии.

В России в 2017 г. было перелито 3 217 068 компонентов крови и зарегистрировано 53 трансфузионные реакции. То есть риск вреда здоровью реципиента составил 1 на 60 699 перелитых компонентов крови [14].

Несмотря на отличия в традициях и методиках гемонадзора [15, 16], можно констатировать, что: а) безопасность переливания крови в развитых странах находится на небывало высоком уровне; б) изучение опыта коллег полезно.

В частности, изучив британский опыт, можно сделать вывод, что для российской службы крови важно:

а) дополнить класс номенклатуры медицинских услуг «A12.05.007. Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy» видом «A12.05.007.004. Определение фенотипа антигенов эритроцитов системы Kidd»;

б) внедрять политику переливания плазмы доноров-мужчин [17].

Литература

1. ВОЗ. Гемонадзор / https://www.who.int/bloodsafety/haemovigilance/ru/.
2. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р., Чемоданов И. Г. Осложнения донорства и переливания крови. — М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова, 2019. — 54 с.
3. SHOT annual reports / https://www.shotuk.org/shot-reports/.
4. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Annual Report 2016. — Manchester, NHS, 2017. — 228 p.
5. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Annual Report 2017. — Manchester, NHS, 2018. — 206 p.
6. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Annual Report 2018. — Manchester, NHS, 2019. — 209 p.
7. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Шестаков Е. А., Максимов В. А. «Новые» гемотрансмиссивные инфекции и их профилактика // Трансфузиология. — 2006. — Т. 7, № 4. — С. 56–67.
8. Шихмирзаев Т. А., Чемоданов И. Г., Шестаков Е. А. и др. Фармакопрофилактика трансфузионных реакций // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2018. — Т. 13, № 2. — С. 95–99.
9. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. — М., РАЕН, 2013. — 376 с.
10. Жибурт Е. Б., Протопопова Е. Б., Губанова М. Н. и др. Циркуляторная перегрузка — «новое» осложнение переливания крови // Трансфузиология. — 2016. — Т. 17, № 3. — С. 76–89.
11. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Лясковский А.И. и др. Инструмент профилактики трансфузионной циркуляторной перегрузки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2018. — Т. 13, № 4. — С. 93–95.
12. 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. — Т. 5, № 1. — С. 84–88.
13. Жибурт Е. Б., Шестаков Е. А., Мадзаев С. Р. Как переливать кровь. — М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова, 2018. — 74 с.
14. Эйхлер О. В., Чечеткин А. В., Бурдинская Е. А. и др. Частота и структура осложнений, возникших после переливания донорской крови и ее компонентов, в медицинских организациях Российской Федерации в 2014–2017 годах // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 4. — С. 4–14.
15. Жибурт Е. Б., Протопопова Е. Б., Чемоданов И. Г. и др. Определения трансфузионных реакций // Трансфузиология. — 2019. — Т. 20, № 1. — С. 65–70.

16. Губанова М. Н., Копченко Т. Г., Караваев А. В. и др. Система профилактики посттрансфузионных осложнений в субъекте Российской Федерации // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 97–102.

17. Жибурт Е. Б., Шестаков Е. А., Лихонин Д. А., Караваев А. В. Переливание плазмы женщин повреждает легкие реципиента // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 109–111.

Hemovigilance in the UK

I. G. Chemodanov, E. G. Averyanov, S. I. Kuznetsov, N. S. Kuzmin, E. B. Zhiburt

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

We studied the features of reports and analysis of adverse events in the UK blood service, where about 2.3 million blood components were released in 2018, and the risk of a fatal transfusion reaction is close to 1 in 117 000, and serious harm to the recipient's health is about 1 in 21 000 released components blood. The frequency of serious adverse events among donors in 2018 was 0.23 per 10,000 donations, or 1 serious reaction to 43,794 donations. The frequency of reaction reports is affected by:

- adherence of doctors to hemovigilance,
- awareness of reactions and report procedure,
- new knowledge and changing definitions of reactions,
- new and changing medical technologies.

Despite the differences in the traditions and methods of hemovigilance, it can be stated that: a) the safety of blood transfusion in developed countries is at an unprecedentedly high level; b) learning from peers is helpful.

In particular, having studied the British experience, it is important for the Russian blood service: a) supplement the class of medical services nomenclature "A12.05.007 Determination of the subgroup and other blood groups of lower value A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy" with the kind "A12.05.007.004 Determination of the phenotype of red blood cells antigens of the Kidd system»; b) introduce a male plasma transfusion policy.

Key words: *hemovigilance, transfusion reactions, blood transfusion, blood components, safety, complications, adverse effects.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
проф., д. м. н., зав. кафедрой трансфузиологии Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава России
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70,
тел. +7 (495) 211-79-51
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Об особенностях деятельности учреждений службы крови Калининградской области

А. А. Егорова, А. Б. Шалаева, Н. А. Кабанчук

ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области», г. Калининград

Резюме. В статье проанализированы показатели деятельности службы крови Калининградской области в 2008–2018 гг. Освещены аспекты технического оснащения, внедрения современных информационных технологий, развитие безвозмездного донорства в Калининградской области.

Ключевые слова: *служба крови, безвозмездное донорство компонентов крови, активные доноры крови.*

Введение. На особенности деятельности службы крови Калининградской области (далее — КО) большое влияние оказывает географическое расположение региона. В условиях эксклава учреждения службы крови работают в автономном режиме, рассчитывая только на свои силы, для того чтобы максимально удовлетворить потребности медицинских организаций в безопасных, качественных и эффективных компонентах донорской крови [1]. Структура учреждений службы крови КО представлена двумя ОПК (ГБУЗ «Областная клиническая больница КО», ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница) и ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области» (далее — СПК КО). Ежегодно в среднем в регионе учреждениями службы крови заготавливается около 13 500 литров цельной донорской крови, в т. ч. СПК КО — 10 000 литров в год.

Материалы и методы. Проанализированы основные показатели деятельности СПК КО по годовым отчетам СПК КО и форме отраслевой статистической отчетности № 39 «Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов».

Результаты и обсуждение. За последнее десятилетие служба крови КО прогрессивно развивается. Для обеспечения потребности лечебной сети в компонентах донорской крови в соответствии с заявками медицинских организаций производственная деятельность учреждений службы крови региона осуществляется по четырем основным направлениям:

1. Постоянное техническое переоснащение в соответствии с требованиями времени.

2. Внедрение современных информационных технологий на всех этапах заготовки, переработки, апробации, хранения и обеспечения безопасности донорской крови.

3. Увеличение количества кадровых (активных) доноров.

4. Популяризация и пропаганда безвозмездного добровольного донорства крови и ее компонентов в КО.

Материально-техническое оснащение СПК КО соответствует современным требованиям [2, 3, 4]:

- внедрен метод автоматического плазмафереза с использованием аппаратов для плазмафереза;
- внедрено мультикомпонентное донорство (плазмоцитаферез) с использованием аппаратов для цитафереза и аппарата автоматизированного разделения компонентов крови;
- используется медицинское оборудование для глицеролизации и деглицеролизации эритроцитов крови;
- внедрена система инактивации вирусов в плазме крови;
- хранение тромбоцитного концентрата осуществляется в перемешивателе с инкубатором для хранения тромбоцитов;
- в процессе вирусинактивации плазмы используются устройства для стерильного запаивания трубок пластикатных контейнеров с кровью, запаиватели пластиковых магистралей, а также камеры для размораживания и подогрева биоматериалов;
- успешно работают сепараторы крови автоматические для разделения цельной консервированной донорской крови на компоненты;
- осуществляется замораживание плазмы крови после заготовки от донора и биологических продуктов в низкотемпературных быстрозамораживателях;
- для долгосрочного хранения эритроцитов при –80 °С используются низкотемпературные медицинские морозильники;
- диагностика инфекционных маркеров каждой дозы крови, заготовленной от донора, проводится посредством хемилюминесцентного иммунного анализа, ПЦР-диагностика только для ИХЛА-отрицательных образцов крови доноров;
- проводится определение уровня аланинаминотрансферазы из капиллярной крови аппаратом.

Для обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов, выдаваемых в медицинские организации, в учреждениях службы крови проводятся следующие мероприятия [5, 6]:

1. Обеспечение качественного отбора доноров с использованием единой федеральной информационной системы АИСТ (Автоматизированная

информационная система трансфузиологии). Все рабочие места — прием доноров, заготовка, переработка, апробация, хранение и обеспечение безопасности донорской крови — автоматизированы.

Внедрение единой информационной базы доноров (ЕИБД) позволило обеспечить экономию материальных средств, расходных материалов, рабочего времени сотрудников службы крови; повысило безопасность компонентов донорской крови, улучшило качество медицинского отбора доноров, дало возможность активно оповещать доноров с помощью СМС-уведомлений. Благодаря внедрению АИСТ качественно функционирует Единый донорский центр, который входит в состав отделения комплектования донорских кадров СПК КО. Благодаря ФИЦ (Федеральному информационному центру) в АИСТ врачи-трансфузиологи могут следить за донациями доноров в других регионах.

Апробация всей донорской крови, заготовленной в регионе, на маркеры гемотрансмиссивных инфекций (гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция, сифилис) проводится централизованно на базе станции переливания крови Калининградской области, что позволяет, с учетом использования для этих целей качественного оборудования и диагностических тестов, находиться на уровне, отвечающем самым высоким современным требованиям.

2. Для обеспечения иммуногематологической безопасности компонентов донорской крови СПК КО использует следующие методы:

- гелевая технология определения групп крови автоматическим анализатором;
- метод колоночной агглютинации;
- метод магнитизации эритроцитов.

В последние годы развитие безвозмездного донорства крови является одним из главных направлений развития донорства в России [7]. Общее число доноров крови и ее компонентов в КО за исследуемые 10 лет колеблется от 9000 до 10 000 человек (рис. 1).

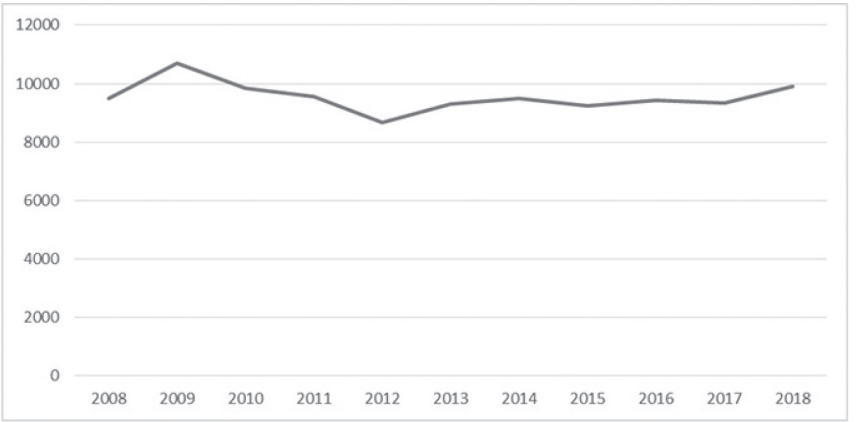


Рис. 1. Количество доноров крови и ее компонентов в Калининградской области, чел.

Причем доля первичных доноров из года в год снижается, что свидетельствует о популяризации кадрового донорства в нашем регионе (рис. 2).

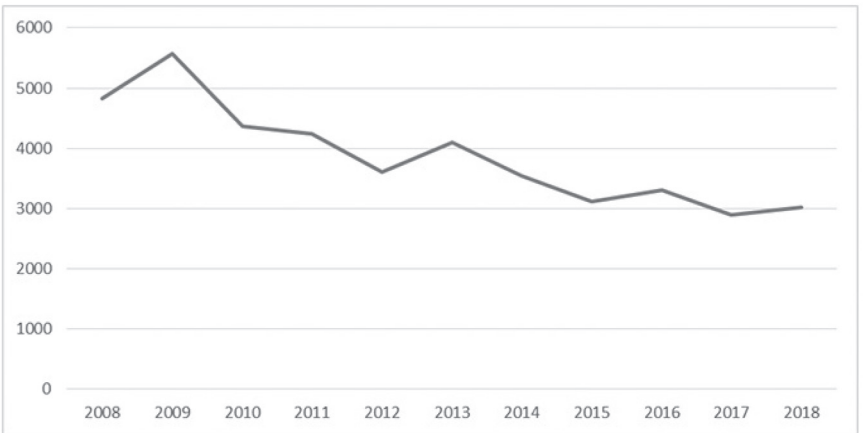


Рис. 2. Число первичных доноров крови и ее компонентов в Калининградской области, чел.

За период 2008–2018 гг. выросло общее количество кроводач, при этом отмечается увеличение числа безвозмездных кроводач (рис. 3).

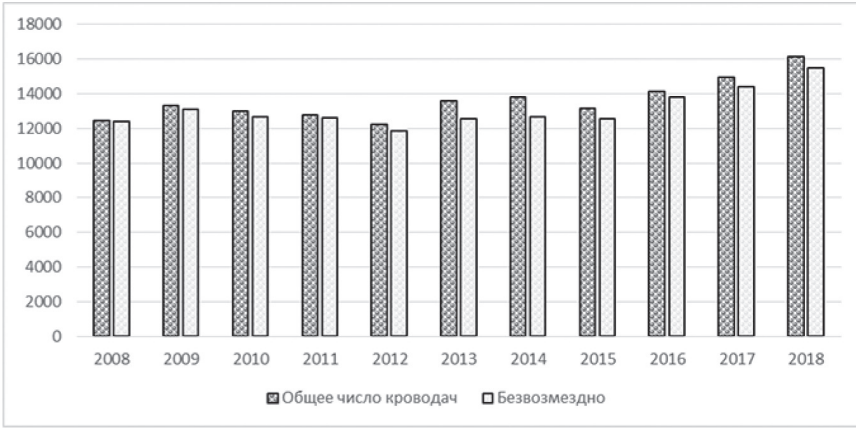


Рис. 3. Число кроводач, в т. ч. безвозмездных, от доноров в учреждениях службы крови Калининградской области

Необходимо отметить рост числа кроводач от одного донора, что свидетельствует о пополнении рядов кадрового донорского контингента (табл. 1).

Таблица 1

Число кроводач от одного донора в год

Год	Кратность безвозмездных кроводач от одного донора в год
2008	1,4
2009	1,3
2010	1,4
2011	1,4
2012	1,3
2013	1,5
2014	1,5
2015	1,5
2016	1,7
2017	1,8
2018	1,9

Следствием технического переоснащения учреждений службы крови региона стало увеличение доли заготовленной плазмы методом афереза (рис. 4).

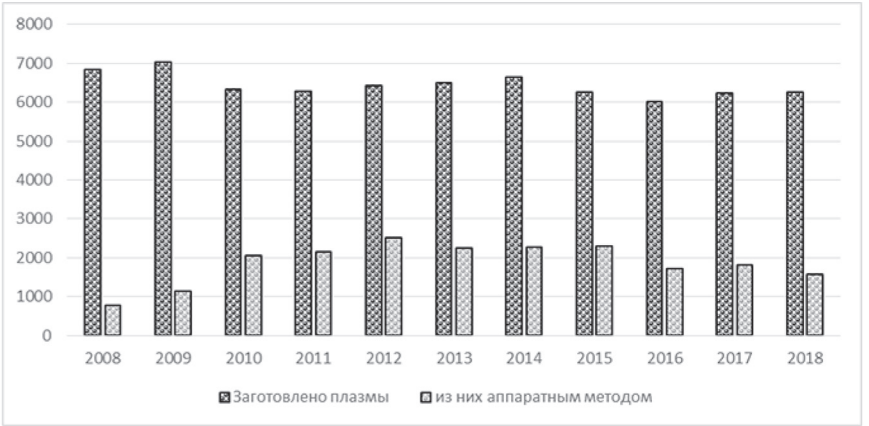


Рис. 4. Заготовка плазмы в учреждениях службы крови Калининградской области, л

При анализе донаций плазмы наблюдается ситуация, обратная сложившейся с донорами крови, — доля безвозмездных плазмодач значительно уменьшилась за 10 лет (рис. 5), так же как и количество плазмодач от одного донора в год (табл. 2).

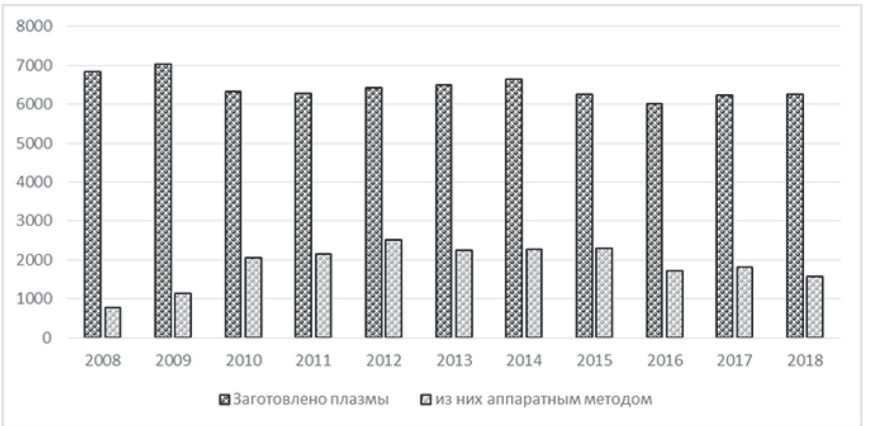


Рис. 5. Число донаций плазмы в учреждениях службы крови Калининградской области

Таблица 2

Число плазмодач от одного донора в год

Год	Кратность плазмодач от одного донора в год
2008	12,5
2009	7,6
2010	6,9
2011	8,6
2012	7,5
2013	8,3
2014	7,2
2015	5,6
2016	4,9
2017	3,1
2018	3,3

Это связано с широким использованием в заготовке плазмы аферезного метода и внедрением в практику медицинских учреждений кровесберегающих технологий.

Популяризация и пропаганда безвозмездного добровольного донорства крови и ее компонентов в КО находится на высоком уровне. Увеличение числа активных доноров в регионе стало возможным благодаря объединению усилий службы крови, органов государственной власти, общественных некоммерческих организаций, производственных предприятий и средств массовой информации. На станции переливания крови создан Общественный совет по донорству. Популяризация и пропаганда безвозмездного добровольного донорства крови и ее компонентов в КО в основном направлена на лиц молодого возраста. Организована поддержка мероприятий со стороны НКО-сектора, общественных и волонтерских групп, направленных на привлечение внимания граждан к проблемам донорства крови, с помощью наглядной полиграфической продукции. Организована серия учебных «Уроков донорства». Активно ведется агитационная работа в социальных сетях — «ВКонтакте» и «Одноклассниках», на сайте станции переливания крови [8, 9].

Благодаря выездной деятельности СПК КО в донорство вовлечены жители отдаленных районов КО. Развивается корпоративное донорство — в проведении выездных дней донора крови принимают участие более 120 предприятий и организаций. В выездных условиях проводятся широкомасштабные интерактивные донорские акции: «Национальный день донора крови», «Всемирный день донора крови», «Суббота доноров», «АвтоМотоДонор», «Татьянин день», «Леди Донор», «День Победы», «Всемирный день защиты детей», «День семьи, любви и верности», «Городской молодежный день донора», «С Новым годом, Служба крови!», которые привлекают внимание к проблеме массового безвозмездного донорства в регионе, способствуют

его развитию и поднимают престиж донорства. Также осуществляются прямые Skype-мосты, в т. ч. с другими регионами России.

Заключение. Анализ деятельности службы крови КО в 2008–2018 гг. показал, что ситуация с донорством крови в КО стабильная, при этом отмечается рост кадрового безвозмездного донорства крови, что является залогом безопасности и высокого качества производимой продукции. Благодаря поставкам оборудования за счет средств областного бюджета и по национальной программе развития службы крови техническое оснащение станции переливания крови КО, а соответственно, и возможности в обеспечении трансфузионной терапии населения КО отвечают самым современным требованиям медицины. Внедрение и широкое использование на всех этапах производства компонентов крови современных информационных технологий обеспечивают оптимизацию работы службы крови, безопасность компонентов крови, реализацию единых принципов работы всей службы крови КО в целом, необходимых для обеспечения выполнения государственного задания по заготовке цельной донорской крови.

Литература

1. Иванова Е. М., Кабанчук Н. А., Костикова О. Н. и др. Структура отводов доноров от донации в учреждениях службы крови Калининградской области // Трансфузиология. — 2016. — № 4. — С. 88–92.

2. Жибурт Е. Б. Гемокомпонентная терапия. — Москва, 2017. – с. 6–55.

3. Жибурт Е. Б., Чемоданов И. Т., Шестаков Е. А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее // Гематология и трансфузиология. — 2019. — Т. 64. — № 1. — С. 16–20.

4. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. — Москва, 2013. — С. 120–243.

5. Приказ МЗ РФ от 14.09.2001 № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» (с изменениями). — М., 2008. — 12 с.

6. Федеральный закон РФ от 20.072012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» // Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904/.

7. Чечеткин А. В., Данильченко В. В., Григорьян М. Ш. и др. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2017 году // Трансфузиология. — 2018. — № 3. — С. 4–14.

8. Сборник информационно-методических материалов по организации информационных кампаний по донорству крови (в помощь организаторам донорского движения). — М.: Координационный центр по организации, развитию и пропаганде добровольного донорства крови, 2012. — 164 с.

9. Книга победителей Всероссийской премии за вклад в развитие донорского движения «СоУчастие». — Москва, 2014. — 154 с.

About features of activity of establishments of service of blood of the Kaliningrad region

A. A. Egorova, A. B. Shalaeva, N. A. Kabanchuk

GBUZ «Blood transfusion Station of the Kaliningrad region», Kaliningrad

The article analyzes the development of the blood service of the Kaliningrad region in 2008–2018 highlights aspects of technical equipment, implementation of modern information technologies, the development of voluntary donorship in the Kaliningrad region.
Key words: *blood service, gratuitous donation of blood components, active blood donors.*

Адрес для корреспонденции

Алена Александровна Егорова,
врач-трансфузиолог первой категории организационно-методического отдела
ГБУЗ «СПК КО»
236022, г. Калининград, ул. Чкалова, 29,
тел./факс: +7 (4012) 93-53-75, сот. +7 (911) 861-07-10
e-mail: org@spkko.ru

РИНАТ ГАПТРАУФОВИЧ ГИЛЬМУТДИНОВ

(поздравление с 60-летним юбилеем)

Ринат Гаптрауфович Гильмутдинов возглавляет службу крови Оренбургской области с октября 2005 г. и по настоящее время, общий стаж работы в здравоохранении составляет более 33 лет.

Под руководством талантливого, инициативного и творческого руководителя, заслуженного врача РФ, к. м. н., главного внештатного трансфузиолога Министерства здравоохранения Оренбургской области, главного врача ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая станция переливания крови» Рината Гаптрауфовича Гильмутдинова служба крови области претерпела коренные изменения и поднялась на современный уровень развития. Проведены централизация и модернизация службы крови, созданы новые структурные подразделения: отдел обеспечения качества, Единый донорский центр, Банк клеток крови, отделение гравитационной хирургии крови; разработана областная целевая программа «Безопасная кровь». Одним из важных направлений развития службы крови стала организация Системы обеспечения качества с разработкой региональных стандартов по трансфузиологии. Оснащение Оренбургской станции переливания крови высокотехнологичным оборудованием позволило использовать современные технологии в производстве компонентов крови, расширить их спектр и в полном объеме удовлетворять потребности медицинских организаций качественными, безопасными гемокомпонентами. Первыми в службе крови России на базе ГБУЗ «ООКСПК» проводится заготовка гемопоэтических стволовых клеток. Наличие в ГБУЗ «ООКСПК» современной лаборатории клеточных технологий и высококвалифицированного персонала позволяет участвовать в проведении лабораторных исследований, связанных с донорством органов человека в целях трансплантации.

Проведенные мероприятия положительно сказались на производственной и клинической трансфузиологии в области. За высокие показатели

в работе ГБУЗ «ООКСПК» внесено в Федеральный реестр «Всероссийская Книга Почета», а также в реестр каталога «100 лучших медицинских учреждений».

Одним из основополагающих направлений в решении поставленных перед службой крови задач является развитие донорства крови.

В Оренбуржье, в одном из немногих субъектов Российской Федерации, за время руководства Рината Гаптрауфовича сформировалась новая идеология по отношению к донорству, что позволило расширить и укрепить донорскую базу, привлечь к сотрудничеству и объединить в поддержку донорского движения на территории Оренбургской области представителей Правительства области, глав администраций городов Оренбуржья, руководителей предприятий, учреждений и вузов, средства массовой информации, активистов-волонтеров.

Ринат Гаптрауфович — инициатор многих мероприятий, направленных на повышение престижа института донорства и закрепление норм благодарности к донорам крови на территории Оренбургской области. Это различные донорские акции «Помоги ребенку», «Подари жизнь», «Мать и дитя»; запуск в небо более 15 тыс. красных шаров как знак проявления признательности и благодарности донорам Оренбуржья, затяжной прыжок парашютистов с построением в небе Подмосковья фигуры, символизирующей каплю крови, в память о донорах Великой Отечественной войны и др.

Одним из грандиозных и ярких событий в поддержку донорства крови не только для Оренбуржья, но и для России стало построение в 2013 г. в Оренбурге самой большой фигуры «Капля крови» из людей, объединившей 7140 человек разных профессий, национальностей и вероисповедания. Оренбургская станция переливания крови — единственная на планете медицинская организация, которая вошла в Книгу рекордов Гиннесса.

На территории региона с 2009 г. внедрена программа обучения для учащихся старших классов школ и студентов «Донорство — как проявление патриотизма, гуманизма, милосердия», разработанная по инициативе Р. Г. Гильмутдинова совместно с Министерством здравоохранения и Министерством образования.

Большое внимание Ринатом Гаптрауфовичем уделяется вопросам обучения врачей-трансфузиологов. По его инициативе с 2011 г. организован цикл по трансфузиологии на базе ГБУО ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», проводятся конференции регионального и всероссийского уровней для медицинских работников области.

Ринат Гильмутдинов, как председатель ОРО ООО «РМА», с 2017 г. возглавляет Аккредитационную комиссию по Оренбургской области.

Деятельность ГБУЗ «ООКСПК» многогранна. В Оренбургской области Ринат Гаптрауфович является инициатором внедрения клеточных технологий, направленных на улучшение качества жизни наших граждан.

Р. Г. Гильмутдинов является автором и соавтором более 50 научных публикаций, имеет множество патентов на изобретения, включая авторство информационной системы «Навигатор-трансфузиология», направленной на повышение безопасности гемотрансфузий в медицинских организациях.

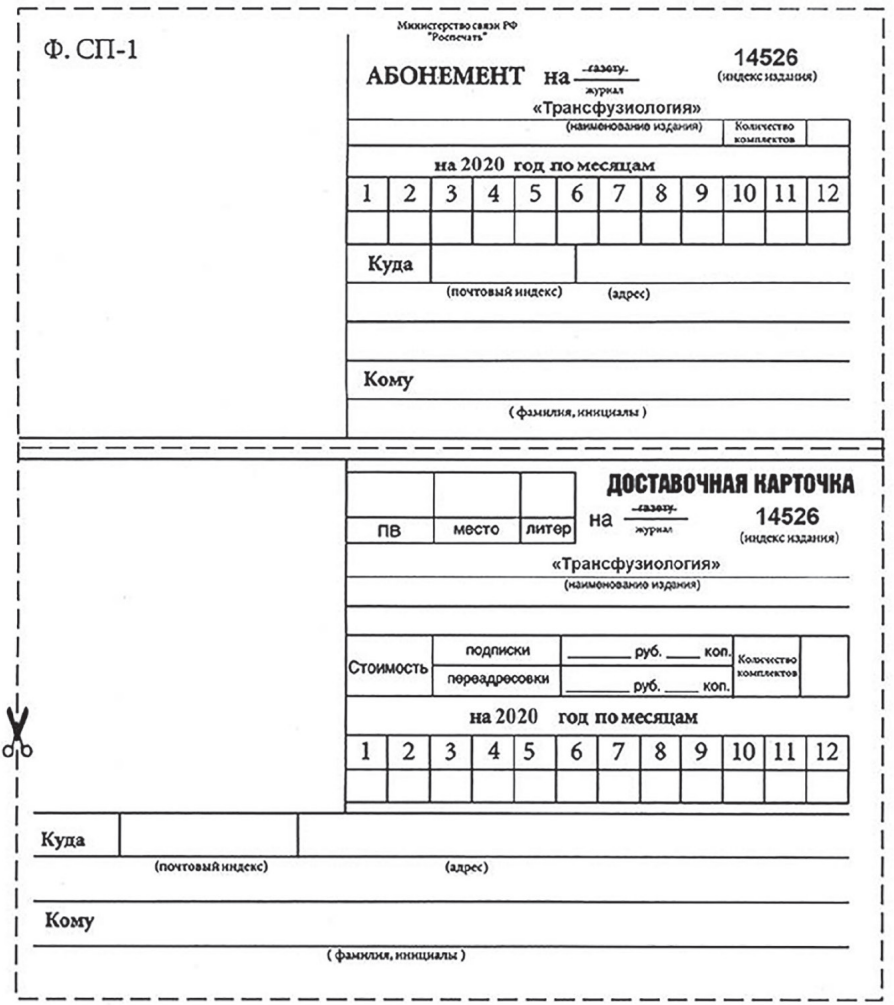
Рината Гаптрауфовича отличают лидерские качества, высокий профессионализм, принципиальность, доброжелательное отношение к сотрудникам, уважение к мнению коллег. Благодаря слаженной работе коллектива областная станция переливания крови входит в десятку лучших станций России, удерживая это почетное звание на протяжении более восьми лет, а Оренбургская область отмечена званием «Регион-лидер».

Р. Г. Гильмутдинов поистине является патриотом — он привязан к родной земле, людям, живущим на ней, ее традициям. За высокий профессионализм и вклад в развитие здравоохранения Ринат Гаптрауфович отмечен высоким званием «Заслуженный врач Российской Федерации», отличник здравоохранения. Награжден почетной грамотой губернатора Оренбургской области за большой вклад в организацию службы крови. Отмечен медалью ФМБА России «За содействие донорскому движению».

Редколлегия и редсовет журнала «Трансфузиология», коллектив ГБУЗ «ООКСПК», друзья и родственники поздравляют Рината Гаптрауфовича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия и высоких научных достижений во благо отечественной медицины.

Дорогие читатели!

Возобновлена подписка на журнал «Трансфузиология».
Оформить подписку вы можете в любом почтовом отделении связи РФ по каталогу агентства «Роспечать».
Подписной индекс остался прежним — 14526.


Ф. СП-1

Министерство связи РФ
"Роспечать"

АБОНЕМЕНТ на газету, журнал 14526 (индекс издания)

«Трансфузиология»
(наименование издания) Количество комплектов

на 2020 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

ПВ	место	литер

на газету, журнал 14526 (индекс издания)

«Трансфузиология»
(наименование издания)

Стоимость: подписки _____ руб. ____ коп.; переадресовки _____ руб. ____ коп. Количество комплектов

на 2020 год по месяцам

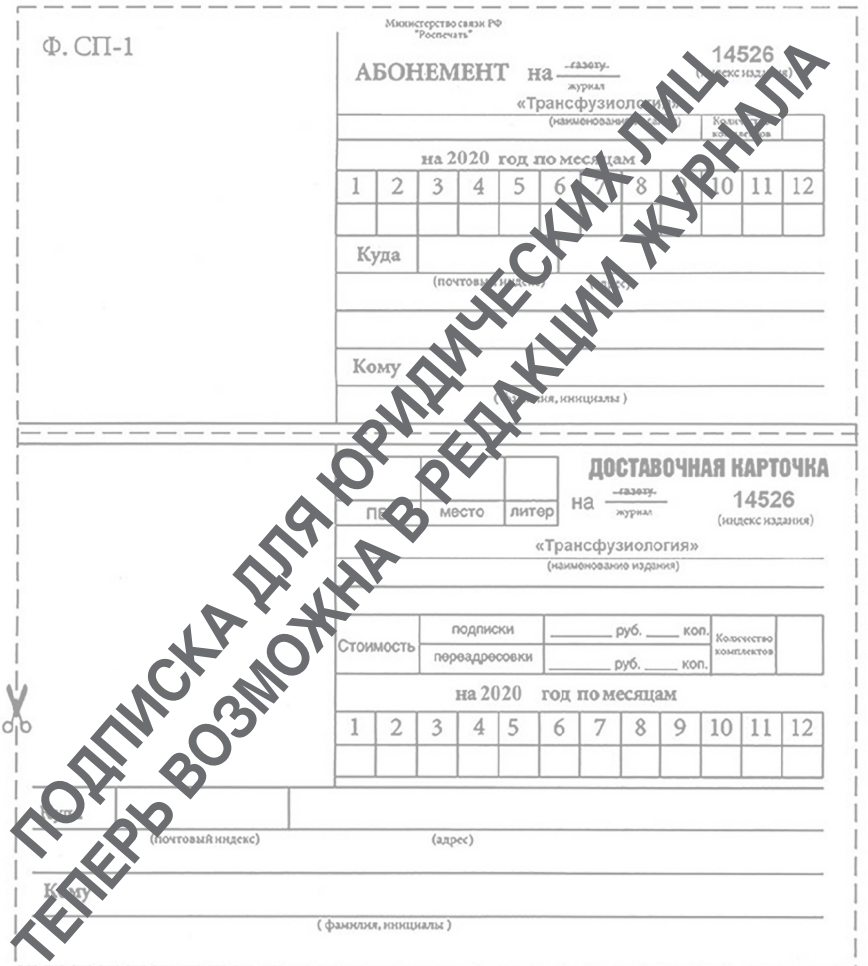
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Дорогие читатели!

Подписку для юридических лиц на журнал «Трансфузиология» можно оформить в редакции журнала.



ПОДПИСКА ДЛЯ ЮРИДИЧЕСКИХ ЛИЦ ТЕПЕРЬ ВОЗМОЖНА В РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА

ПРОВЕРЬТЕ ПРАВИЛЬНОСТЬ ОФОРМЛЕНИЯ АБОНЕМЕНТА!

На абонементе должен быть поставлен оттиск кассовой машины.

При оформлении подписки (переадресовании) без кассовой машины на абонементе проставляется оттиск календарного штемпеля отделения связи. В этом случае абонемент выдается подписчику с квитанцией об оплате стоимости подписки (переадресовки).

Для оформления подписки на газету или журнал, а также для переадресования издания бланк абонемента с доставочной карточкой заполняется подписчиком чернилами, изложенными в каталогах Роспечати.

Заполнение месячных клеток при переадресовании издания, а также клетки «ПВ-МЕСТО» производится работниками предприятий связи и Роспечати.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Научно-практический журнал
№ 1 (том 21) / 2020

Отпечатано в ООО «Формат»

127550, Россия, г. Москва, ул. Прянишникова, д. 31а

Тираж 1000 экз.