

Динамика изменений титра групповых антител реципиента

	2-е сутки после трансфузии	5-е сутки после трансфузии	10-е сутки после трансфузии
Титр естественных антител анти-В	Не обнаружены	1:4	1:8
Иммунные групповые антитела	Не обнаружены	Не обнаружены	Не обнаружены
Прямая проба Кумбса	Слабоположительная (+)	Отрицательная	Отрицательная

ка В-Cells) на 2-й и 5-й дни после несовместимой трансфузии.

Динамика изменений титра естественных и иммунных групповых антител реципиента после проведения несовместимой трансфузии представлена в табл. 1.

Низкий титр естественных групповых антител и их малая активность в реакции агглютинации при постановке проб на групповую совместимость привели к получению ложноотрицательного результата пробы и, как следствие, к проведению несовместимой трансфузии эритроцитсодержащего компонента крови.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 25.11.2002 №363 «Об утверждении инструкций по применению компонентов крови», переливать компоненты крови необходимо в соответствии с групповой и резус-принадлежностью реципиента.

ВЫВОД

В представленных клинических случаях ввиду отсутствия естественных групповых антител (изогемагглютининов) нами даны рекомендации при необходимости трансфузионной терапии компонентами крови переливать плазму АВ₀ (IV) группы.

УДК 616.155.294: 615.38: 616.155.01-089.843

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

*Елена Борисовна Протопопова, Никита Евгеньевич Мочкин,
Урал Сахиярович Султанбаев, Владимир Ярославович Мельниченко,
Евгений Андреевич Шестаков, Евгений Борисович Жибурт**

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

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-428

Цель. Характеристика тромбоцитопении и поиск путей прогнозирования трансфузий тромбоцитов при аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями.

Методы. Изучили период тромбоцитопении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с аутоиммунными (первая группа, n=87) и онкогематологическими (вторая группа, n=82) заболеваниями.

Результаты. Установлено, что у онкогематологических пациентов количество тромбоцитов до трансплантации и в 1-й день после неё связано с продолжительностью тромбоцитопении и количеством перелитых доз тромбоцитов. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями низкая концентрация тромбоцитов в 1-й день после трансплантации, вероятно, может быть использована в качестве предиктора риска трансфузии. День начала тромбоцитопении служит прогностическим признаком её продолжительности и потребности в компонентах крови. У онкогематологических больных выраженная тромбоцитопения за 14 дней до трансплантации ассоциирована с переливанием 3 доз тромбоцитов и более. Концентрация тромбоцитов в крови в 1-й день после трансплантации

ЛИТЕРАТУРА

1. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии // М.: Бином, 2011. — 1010 с. [Donskov S.I., Morokov V.A. *Gruppy krovi cheloveka. Rukovodstvo po immunoserologii.* (Human Blood Groups. Guidelines on immunoserology.) Moscow: Binom. 2011; 1010 p. (In Russ.)]
2. Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови: руководство для врачей. — Химки: Российская академия естественных наук, 2009. — 366 с. [Zhiburt E.B. *Benchmarking zagotovki i perelivaniya krovi: rukovodstvo dlya vrachej.* (Benchmarking of blood preparation and transfusion: handbook for physicians.) Khimki: Russian Academy of Natural Sciences. 2009; 366 p. (In Russ.)]
3. Трансфузиология. Национальное руководство / Под ред. А.А. Рагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 1184 с. [Transfuziologiya. *Natsional'noe rukovodstvo.* (Transfusiology. National Guidelines.) Ed. by A.A. Ragimov. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 1184 p. (In Russ.)]
4. Техническое руководство американской ассоциации банков крови. 12-е издание на русском языке. — Милан: Европейская школа трансфузионной медицины, 2000. — С. 980–997. [Tekhnicheskoe rukovodstvo amerikanskoy assotsiatsii bankov krovi. *12-e izdanie na russkom yazyke.* (Technical Manual of the American Association of Blood Banks. 12th edition in Russian.) Milan: European School of Transfusion Medicine. 2000; 980–997.]

связана с количеством перелитых доз тромбоцитов и продолжительностью тромбоцитопении. Дебют тромбоцитопении со значений менее 20 и $10 \times 10^9/\text{л}$ — прогностический признак её продолжительности и потребности в компонентах крови. У онкогематологических больных раннее снижение количества тромбоцитов ассоциируется с переливанием большего количества доз тромбоцитов.

Вывод. Выявленные различия могут стать критериями прогнозирования трансфузий тромбоцитов у пациентов после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток.

Ключевые слова: переливание, тромбоциты, трансплантация, стволовые клетки, рассеянный склероз, полиневропатия, болезнь Бехтерева, множественная миелома, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина.

THROMBOCYTOPENIA AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

*E.B. Protopopova, N.E. Mochkin, U.S. Sultanbaev, V.Ya. Mel'nichenko, E.A. Shestakov, E.B. Zhiburt
National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia*

Aim. Characteristics of thrombocytopenia and finding ways of predicting platelet transfusions at autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic and autoimmune diseases.

Methods. Thrombocytopenia period after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with autoimmune (group I, $n=87$) and hematological (group II, $n=82$) diseases was evaluated.

Results. It was revealed that in patients with hematological oncologic diseases platelet count before the transplantation and on the first day after it is connected with the length of thrombocytopenia and the number of transfused platelets units. In patients with autoimmune diseases, low platelet count on the first day after transplantation might be used as a predictor for the transfusion risk. Day of thrombocytopenia onset is predictive of its duration and the need for blood components. In patients with hematological oncologic diseases, severe thrombocytopenia at day 14 before the transfusion is associated with further transfusion of 3 or more units of platelets. Platelet count at the first day after the transfusion is related to the number of platelet units transfused and thrombocytopenia duration. Onset of thrombocytopenia with platelet count lower than 20 and $10 \times 10^9/\text{L}$ is predictive of its duration and the need for blood components. In patients with hematological oncologic diseases, early onset of thrombocytopenia is associated with further transfusion of larger doses of platelets.

Conclusion. The revealed differences may be used as the criteria for predicting platelet transfusions in patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: transfusion, platelets, transplantation, stem cells, multiple sclerosis, polyneuropathy, ankylosing spondylitis, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease.

Аутологичную трансплантацию кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК) используют как эффективный метод лечения многих заболеваний уже более 40 лет [6]. Увеличивается количество трансплантаций [9, 10, 13, 16], которые всегда сопровождаются тромбоцитопенией [11, 14]. Соответственно увеличивается потребление тромбоцитов [2], переливание которых входит в стандарт этого лечения [18, 19].

Показания к профилактическому переливанию тромбоцитов у гематологических пациентов становятся более ограниченными [1, 3–5]. Медицинские ассоциации развитых стран (США, Германии, Нидерландов) рекомендуют проводить профилактические трансфузии тромбоцитов при их концентрации в крови менее $10 \times 10^9/\text{л}$ [7, 8, 12, 15].

У онкогематологических пациентов, включённых в исследование TOPPS (Trial of Prophylactic Platelets — исследование профилактического использования тромбоцитов), после трансплантации длительность тромбоцитопении ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ не превышает 10 дней, а восстановление количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ происходит в среднем на 15-й день. После этого срока в трансфузиях тромбоцитов нет необходимости [17].

Показания к трансплантации стволовых клеток расширяются, включая аутоиммунные заболевания [6].

Представляется актуальным изучение продолжительности тромбоцитопении в этом временном периоде и её структуризация у разных групп пациентов после аутоТКСК.

Цель исследования — характеристика тромбоцитопении и поиск путей прогнозирования трансфузий тромбоцитов у пациентов с онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями.

Ретроспективно изучено 169 историй болезни пациентов после аутоТКСК, выполненных в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова с 01.01.2013 по 01.09.2014.

За время исследования кровотечений не зарегистрировано, летальных исходов — 2.

Пациенты разделены на две группы: с аутоиммунными (первая группа, $n=87$) и онкогематологическими (вторая группа, $n=82$) заболеваниями.

Первая группа представлена пациентами с рассеянным склерозом, полиневропатией и болезнью Бехтерева. Она разделена на подгруппы реципиентов ($n=23$) и пациентов, не получавших трансфузий тромбоцитов ($n=64$).

Вторая группа включала пациентов с множественной миеломой, лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой. Больные разделены на подгруппы реципиентов, получивших 1 дозу ($n=46$), 2 дозы ($n=24$), ≥ 3 доз ($n=11$) концентрата тромбоцитов. Среди онкогематологических пациентов только 1 больной не получал трансфузии.

Тромбоциты переливали, согласно правилам Национального медико-хирургического центра им. Пирогова, профилактически, если их концентрация в крови была ниже $10 \times 10^9/\text{л}$. Доза переливаемых тромбоцитов, полученных методом афереза, содержала не менее 2×10^{11} клеток. Перелито 158 доз 104 реципиентам, 38 из которых получали многократные трансфузии.

В соответствии с утверждённым протоколом трансплантации исходную концентрацию тромбоцитов определяли за 14 дней до аутоТКСК.

Проанализированы следующие показатели:

- концентрация тромбоцитов за 14 дней до трансплантации;
- концентрация тромбоцитов с 1-го по 15-й день после трансплантации;

– продолжительность тромбоцитопении ниже $20 \times 10^9/\text{л}$;

– продолжительность тромбоцитопении ниже $10 \times 10^9/\text{л}$;

Данные обработаны с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями с –14-го дня до 1-го дня после аутоТКСК снижалась концентрация тромбоцитов. Это снижение более выражено у будущих реципиентов тромбоцитов — на 59,7% (в группе пациентов, которым тромбоциты не переливали, этот показатель составил 49,2%, табл. 1).

Среди пациентов с онкогематологическими

Таблица 1

Концентрация тромбоцитов в начале аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

День	Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	
	Нереципиенты	Реципиенты
-14	264 (63)	233 (65)
1	134 (47)	94 (31)*

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ для реципиентов и нереципиентов.

заболеваниями обращает на себя внимание исходно сниженный уровень тромбоцитов на день –14 у потенциальных реципиентов 3 доз тромбоцитов и более. К дню 1 концентрация тромбоцитов снижалась в этой подгруппе на 51,7%, у потенциальных реципиентов 2 доз — на 41,9%, у потенциальных реципиентов 1 дозы — на 30,5% (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация тромбоцитов в начале аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

День	Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	1 доза	2 дозы	≥ 3 доз
-14	252 (94)	222 (68)	178 (91)†
1	175 (64)	129 (54)*	86 (46)†

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ между реципиентами 1 и 2 доз; † $p \leq 0,05$ между реципиентами 2 и ≥ 3 доз.

В группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями тромбоцитопения ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ среди реципиентов тромбоцитов возникала раньше и продолжалась дольше, чем у пациентов, не получавших трансфузии. Тромбоцитопения ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ у нереципиентов зафиксирована не была (табл. 3, 4).

У всех онкогематологических больных уровень тромбоцитов опускался до $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже. Между подгруппами реципиентов отмечены различия в сроке развития и длительности тромбоцитопении менее 20 и менее $10 \times 10^9/\text{л}$, которые

Таблица 3

Дебют тромбоцитопении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Нереципиенты	Реципиенты
<20	7,4 (1,6)	6,6 (1,7)*
<10	НД	7 (1,6)

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ между группами пациентов; НД — недостаточно данных (случай тромбоцитопении не зафиксирован).

Таблица 4

Длительность тромбоцитопении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Нереципиенты	Реципиенты
<20	2,4 \pm 0,9	1,6 \pm 1,8
<10	НД	1,2 \pm 0,7**

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ между группами пациентов; НД — недостаточно данных (случай тромбоцитопении не зафиксирован).

Таблица 5

Дебют тромбоцитопении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Реципиенты 1 дозы	Реципиенты 2 доз	Реципиенты ≥ 3 доз
<20	6,5 (1,2)	5,6 (1)*	4,5 (1,3)†
<10	7,2 (1,2)	6,4 (1,1)*	5,4 (1,4)†

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ между реципиентами 1 и 2 доз; † $p \leq 0,05$ между реципиентами 2 и ≥ 3 доз.

Таблица 6

Длительность тромбоцитопении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Реципиенты 1 дозы	Реципиенты 2 доз	Реципиенты ≥ 3 доз
<20	3,4 \pm 1,9	5,1 \pm 2*	6,6 \pm 2,2†
<10	1,8 \pm 1,2	2,6 \pm 1,5*	3,4 \pm 1,4

Примечание: данные представлены в формате M (SD), где M — среднее, SD — стандартное отклонение; * $p \leq 0,05$ между реципиентами 1 и 2 доз; † $p \leq 0,05$ между реципиентами 2 и ≥ 3 доз.

представлены в табл. 5 и 6. Раннее развитие и более длительный период тромбоцитопении были характерны для реципиентов ≥ 3 доз тромбоцитов (см. табл. 5 и 6).

ВЫВОДЫ

1. У онкогематологических больных выраженная тромбоцитопения за 14 дней до трансплантации ассоциирована с переливанием 3 доз тромбоцитов и более.

2. Концентрация тромбоцитов в крови в 1-й день после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток связана с количеством перелитых доз тромбоцитов и продолжительностью тромбоцитопении. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями низкий уровень тромбоцитов, вероятно, может быть использован в качестве предиктора риска трансфузии.

3. Дебют тромбоцитопении со значений менее 20 и $10 \times 10^9/\text{л}$ — прогностический признак её продолжительности и потребности в компонентах крови. У онкогематологических больных раннее снижение количества тромбоцитов ассоциируется с переливанием большего количества доз концентрата тромбоцитов.

4. Выявленные различия могут стать критериями прогнозирования трансфузий тромбоцитов у пациентов после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Зарубин М.В. Развитие службы крови США // Гематол. и трансфузиол. — 2014. — Т. 59, №3. — С. 49–54. [Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Zarubin M.V. Development of blood service in the USA. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59 (3): 49–54. (In Russ.)]
2. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. Менеджмент крови пациента. — М.: Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, 2014. — 64 с. [Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Shestakov E.A., Vergopulo A.A. *Menedzhment krovi patsienta*. (Management of patient's blood.) Moscow: National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov. 2014; 64 p. (In Russ.)]
3. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С. Правила и протоколы переливания крови. — М.: Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, 2014. — 32 с. [Zhiburt E.B., Shestakov E.A., Vergopulo A.A., Kuz'min N.S. *Pravila i protokoly perelivaniya krovi*. (Rules and protocols for blood transfusion.) Moscow: National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov. 2014; 32 p. (In Russ.)]
4. Мадзаев С.Р., Буркитбаев Ж.К., Губанова М.Н. и др. Правила назначения переливания тромбоцитов: новые доказательства // Трансфузиология. — 2013. — Т. 14, №3. — С. 52–55. [Madzaev S.R., Burkitbaev Z.K., Gubanova M.N. et al. Rules for platelet transfusion administration: new evidence. *Transfuziologiya*. 2013; 14 (3): 52–55. (In Russ.)]
5. Мадзаев С.Р., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К. и др. Новое в доказательном переливании тромбоцитов // Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. — 2013. — Т. 8, №4. — С. 57–58. [Madzaev S.R., Gubanova M.N., Burkitbaev Z.K. et al. New in evidence-

based platelets transfusion. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2013; 8 (4): 57–58. (In Russ.)]

6. Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Федотов Ю.Н. и др. Варианты стратегии высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты длительного мониторинга // Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. — 2012. — Т. 7, №2. — С. 3–8. [Shevchenko Yu.L., Kuznetsov A.N., Fedotov Y.N. Strategy options of high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: long-term follow-up. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2012; 7 (2): 3–8. (In Russ.)]

7. American Association of Blood Banks. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from AABB // *Ann. Intern. Med.* — 2015. — Vol. 162, N 3. — P. 205–213.

8. American National Red Cross. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. Second edition. — <http://www.redcrossblood.org/hospitals/educational-resources> as of 18.03.2015. — 2013. — P. 25.

9. Auner H.W., Szydlo R., Hoek J. et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years // *Bone Marrow Transplant.* — 2015. — Vol. 50. — P. 209–215.

10. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years // *Bone Marrow Transplant.* — 2011. — Vol. 46, N 4. — P. 485–501.

11. Bruno B., Gooley T., Sullivan K.M. et al. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2001. — Vol. 7, N 3. — P. 154–162.

12. Lauscher P., Mirakaj V., Rosenberger P. et al. Practical guidelines for blood transfusions in Germany // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* — 2012. — Vol. 47, N 6. — P. 410–416.

13. Lee J.-W., Kim C.-C. The activity of hematopoietic stem cell transplantation in Korea // *Bone Marrow Transplant.* — 2008. — Vol. 42. — P. 92–95.

14. Nash R.A., Gooley T., Davis C., Appelbaum F.R. The problem of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation // *Stem Cells.* — 1996. — Vol. 14, suppl. 1. — P. 261–273.

15. Netherlands National Users Board Sanquin Blood Supply. Blood transfusion guideline. — www.diliguide.nl/document/2903/bijlagen/7608/ as of 18.03.2015. — 2011. — P. 219–220.

16. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011 // *Bone Marrow Transplant.* — 2013. — Vol. 48, N 9. — P. 1161–1167.

17. Stanworth S.J., Estcourt L.J., Llewelyn C.A. et al. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial // *Transfusion.* — 2014. — Vol. 54, N 11. — P. 2385–2393.

18. Tinmouth A., Tannock I.F., Crump M. et al. Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design // *Transfusion.* — 2004. — Vol. 44, N 12. — P. 1711–1719.

19. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Frank M. et al. Therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 37, N 4. — P. 387–392.