

Трансфузиология, 2015, №2, стр.52-59

**Оптимизация подбора совместимых пар донор-реципиент:
роль скрининга антител и фенотипирования антигенов эритроцитов
реципиентов при гемотрансфузиях**

Н.В. Минеева, И.А. Пашкова, И.И. Кробинец, С.В. Гавровская, Е.А. Сысоева,
Н.Н. Бодрова

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»*

Резюме

Профилактика сенсibilизации и возможных посттрансфузионных осложнений обеспечивается за счет подбора типированных по антигенам эритроцитов совместимых гемокомпонентов. Однако подходы к выбору объема фенотипирования в нашей стране и за рубежом различаются. В данной статье проведен анализ данных литературы по клинической и экономической эффективности различных подходов к фенотипированию реципиентов для профилактики сенсibilизации. Показано, что в таких отраслях медицины как гематология, кардиохирургия и др. необходимо выделение групп больных, для которых объем фенотипирования определяется количеством предполагаемых трансфузий, а также половой принадлежностью (дети и женщины детородного возраста). Предложен алгоритм подбора эритроцитсодержащих гемокомпонентов, при котором объем фенотипирования зависит от результата скрининга аллоантител. Изменение объема фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов при проведении гемотрансфузий целесообразно осуществлять только после проведения дополнительных исследований по оценке эффективности данных мероприятий в лечебных учреждениях.

Ключевые слова: аллоантитела, антигены эритроцитов, гемотрансфузии, фенотипирование, донор, реципиент.

С проблемой посттрансфузионных осложнений сталкиваются во всех странах мира. Наиболее тяжелыми являются осложнения гемолитического типа, которые в большинстве случаев вызваны разрушением эритроцитов донора в результате взаимодействия с антителами реципиента. Поэтому руководства по обеспечению безопасности гемотрансфузионной терапии таких стран как Великобритания, США, Нидерланды, Австралия, наряду с определением ABO и резус-принадлежности крови, включают обязательное исследование сывороток реципиентов на наличие антител к антигенам эритроцитов. При отсутствии антител реципиенту подбирается гемоконпонент ABO и D совместимого донора. Если у реципиента выявлены антитела к антигенам эритроцитов, то устанавливается их специфичность и подбирают гемоконпонент от донора, не имеющего антиген, к которому у реципиента выявлены антитела. Эта система обеспечения безопасности гемотрансфузий сложилась к 60-м годам прошлого столетия и действует до настоящего времени [1-3].

В последнее десятилетие, в связи с организацией производства большого количества моноклональных антител, стало доступным типирование многих антигенов эритроцитов человека. Это привело к возможности применения фенотипирования антигенов эритроцитов в рутинной практике. На первом этапе эти исследования в России проводились только в отдельных учреждениях, а с 2011 года фенотипирование по антигенам CcDEeK регламентировано Постановлением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. N 1230 «Правила и методы исследований и правила отбора образцов донорской крови, необходимые для применения и исполнения технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии» и приказом МЗ РФ от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» регламентировано фенотипирование по антигенам CcDEeK. В данных документах отсутствуют четкие требования к объему типирования для больных различных категорий. При этом в литературе обсуждается предложение проведения трансфузий эритроцитов совместимого фенотипа с реципиентом и расширение перечня антигенов для типирования с включением антигенов **k** и **C^w**. На первый взгляд кажется, что эффективнее осуществлять гемотрансфузии с учетом антигенного состава эритроцитов (фенотипа) доноров и реципиентов. Однако практика показала, что невозможно и дорого проводить типирование антигенов эритроцитов всех реципиентов и достаточно трудно, а иногда

невозможно, подобрать пару донор-реципиент совместимого антигенного состава эритроцитов в учреждениях с высокой ургентной трансфузионной активностью.

В США тактика подбора гемокомпонентов по фенотипам антигенов эритроцитов определяется направленностью лечебного учреждения. В большинстве учреждений в связи с большими экономическими затратами и трудоемкостью подбора совместимых пар донор-реципиент с учетом фенотипа, а также отсутствием возможности предвидеть, кто из реципиентов выработает антитела, подбор фенотипированных эритроцитов осуществляют только сенсibilизированным больным. В других учреждениях при отсутствии у реципиента антител, проводят подбор только по антигенам с, Е, К или по более расширенному количеству антигенов только определенным категориям больных. Такой подбор был назван профилактическим, так как его целью является предотвращение возможной сенсibilизации к антигенам эритроцитов. Однако для лечебных учреждений, не заготавливающих кровь доноров, процесс трансфузии осложняется необходимостью предварительного заказа в банках крови компонентов, которые из-за дополнительного типирования антигенов являются дорогостоящими. Так затраты небольшого госпиталя на покупку 733 фенотипированных эритроцитсодержащих гемокомпонентов в течение 6 месяцев составили 200 тыс. \$. Кроме того, для заготовки компонентов крови доноров, в случае отсутствия нужных фенотипов, требовалось время, что приводило к отсрочке трансфузий [4,5,6].

Наиболее высокий процент сенсibilизации к антигенам эритроцитов наблюдается у пациентов с серповидной клеточной анемией (30%), для которых трансфузии являются неотъемлемой составляющей их лечения в течение многих лет. Обеспечение данной категории больных подобранными фенотипированными эритроцитами доноров снижает количество аллосенсibilизированных лиц до 13%. В связи с отсутствием единого подхода к обеспечению совместимых гемотрансфузий больным серповидной клеточной анемией, Национальный институт здоровья США оценил экономическую эффективность различных стратегий подбора по антигенам эритроцитам для снижения аллоиммунизации данной категории лиц. Были подсчитаны только прямые затраты на лабораторные исследования [7].

Проводился анализ четырех используемых вариантов подбора, включающих следующие исследования:

1. Исследование АВО и D принадлежности, скрининг антител реципиента, при отсутствии антител - подбор донора с учетом АВО и D совместимости. При наличии у реципиента антител – дополнительно проводится их идентификация и подбор донора с учетом специфичности антител реципиента и антигенов С, Е, К.

2. Исследование ABO и D–принадлежности, скрининг антител реципиента. При отрицательном скрининге на антиэритроцитарные антитела – подбор ABO и D совместимого донора. При положительном скрининге - подбор донора с учетом специфичности антител реципиента и с расширенным типированием по антигенам C, c, E, e, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s.

3. Профилактический ограниченный подбор: ABO и D типирование и подбор донора с учетом совместимости по антигенам C,E,K и специфичности антител реципиента. Если антител у реципиента нет - подбор донора с учетом антигенов C, E, K.

4. Профилактический расширенный подбор: ABO и D типирование реципиента и расширенное типирование по антигенам C, c, E, e, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s, и скрининг антител. При положительном скрининге - подбор донора с учетом расширенного фенотипирования и специфичности антител. При отрицательном скрининге – подбор по результатам расширенного типирования.

Расчеты авторов показали, что внедрение и использование стратегий 3 и 4 при лечении больных в течение 10 лет приведет к затратам на профилактику одной сенсбилизации соответственно 369 и 769 тыс.\$. При использовании стратегии 1 профилактика одного события аллоиммунизации будет стоить около 252 тыс. \$. На основании оценки вероятности аллосенсбилизации при разных стратегиях подбора и расчета стоимости дополнительных исследований, авторы сделали вывод, что подбор по фенотипу с профилактической целью не является оптимальным, чрезвычайно дорог и, по сравнению с подбором с учетом специфичности антител реципиента, не имеет клинического преимущества в профилактике сенсбилизации. Кроме того, остается риск выработки антител к антигенам высокой частоты встречаемости, исследование которых не предусматривается данными схемами. Авторы подчеркивают, что не ставили целью снизить затраты в ущерб здоровью больных, а решали задачу оптимизации исследований в рамках существующего бюджета для обеспечения максимального здоровья пациентов [8].

В нашей стране использование расширенного фенотипирования с профилактической целью, кроме увеличения экономических затрат, приведет к недостатку фенотипированных эритроцитов доноров в связи с малым сроком хранения заготовленных компонентов. Это затруднит проведение гемотрансфузий из-за отсутствия в достаточном количестве совместимых по фенотипам пар донор-реципиент.

При расширении списка антигенов, обязательных для фенотипирования, необходимо исходить из клинического значения антител и частоты их выработки. Так, например,

фенотипирование антигенов **Cw** и **k** (челлано) не предусмотрено в современных зарубежных руководствах по проведению гемотрансфузий, так как анти-**Cw** антитела не имеют клинического значения, а антиген **k** является антигеном высокой частоты встречаемости (99,8%), поэтому анти-**k** антитела чрезвычайно редко вырабатываются и их нет в перечне антител, выявленных авторами многочисленных публикаций последних лет. В руководстве по проведению предтрансфузионных тестов Великобритании выпуска 2013 г. выявление анти-**Cw** антител признано нецелесообразным и эритроциты, содержащие **Cw** антиген, не включают в панель тест-эритроцитов, предназначенную для скрининга антител [3].

Кроме того, по нашему мнению, обеспечение гемотрансфузий, совместимых по антигенам эритроцитов с использованием расширенного типирования в настоящее время в России невозможно из-за отсутствия больших объемов отечественных типизирующих реактивов для многих антигенов эритроцитов, увеличения стоимости типирования, необходимости дополнительного персонала и оборудования. Отсутствие банков замороженных эритроцитов доноров, а также единой базы данных о фенотипированных донорах и реципиентах неизбежно приведет к списанию заготовленных фенотипированных эритроцитов доноров. Возможно, в ближайшем будущем эта задача будет решена по аналогии с опытом зарубежных стран с внедрением методов генотипирования [9, 10].

В настоящее время необходимо выработать стратегию подбора совместимых пар донор-реципиент на основе медицинской эффективности и экономической целесообразности, которая может быть реализована в практической медицине, а также уточнить категории реципиентов, которым необходимо проведение фенотипирования.

Нужно учитывать, что большинство реципиентов (99-95 %) не вырабатывают антитела к антигенам эритроцитов в результате трансфузии и затраты на их фенотипирование не оправданы.

При разработке алгоритма необходимо исходить из того, что риск иммунизации зависит от количества переливаемых реципиенту доз эритроцитов, а также частоты трансфузий в длительный период времени. Кратность трансфузий является одним из наиболее существенных факторов, влияющих на развитие сенсibilизации: у больных с увеличением числа получаемых трансфузий частота сенсibilизации увеличивается. Если больной нуждается в интенсивных трансфузиях – одномоментном большом количестве доз переливаемых эритроцитов (например, при острой массивной кровопотере), то аллоиммунизация может не возникнуть, так как иммунная система не сможет распознать все антигены эритроцитов. И наоборот, если больной регулярно в течение длительного периода

получает однократные трансфузии донорских эритроцитов, то вероятность аллоиммунизации будет высокой [11]. Больные хроническими гематологическими заболеваниями, нуждающиеся в периодических гемотрансфузиях, и тем самым подверженные повышенному риску сенсibilизации и последующему посттрансфузионному осложнению нуждаются в фенотипированных донорских эритроцитах. Однако следует учитывать, что риск сенсibilизации у гематологических и онкологических реципиентов, получающих иммуносупрессивную терапию значительно снижен [12,13].

Известно, что если в анамнезе пациента не было беременностей и трансфузий и аллоантитела отсутствуют, то посттрансфузионное осложнение у него не возникнет, даже при несовпадении с Rh/K фенотипом донора. В соответствии с этим, при однократных трансфузиях для обеспечения иммунологической безопасности определяющим при выборе гемокомпонентов необходимо считать не типирование антигенов эритроцитов, а выявление у реципиентов аллоантител. Если антитела у реципиентов не выявлены перед гемотрансфузией, достаточно подобрать кровь донора ABO и D совместимого.

Если же в крови реципиента обнаружены антитела - необходимо определить их специфичность, и выбрать для трансфузии кровь донора совместимого фенотипа антигенов эритроцитов.

Так же переливать кровь, типированную по наиболее иммуногенным антигенам эритроцитов целесообразно женщинам детородного возраста и девочкам для профилактики возможной аллоиммунизации и последующих иммунологических конфликтов при беременности.

Предлагаемый алгоритм подбора совместимых пар донор-реципиент с учетом фенотипов антигенов эритроцитов, наличия и специфичности аллоантител, а также потребности в многократных трансфузиях, представлен на рисунке.

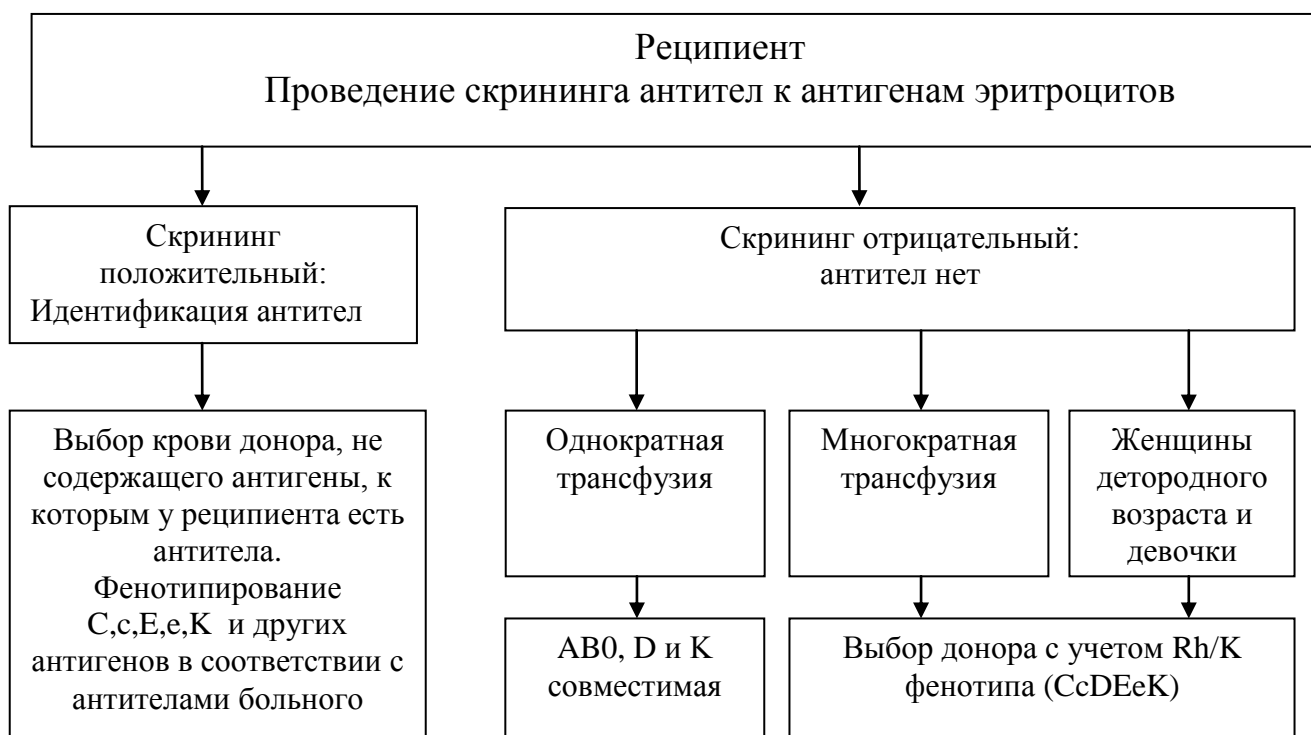


Рисунок – Алгоритм подбора реципиентам совместимых по антигенам эритроцитов доноров.

Таким образом, для обеспечения безопасности проводимой гемотрансфузионной терапии, реципиенту в первую очередь необходимо проведение скрининга антител к антигенам эритроцитов. На втором этапе, в зависимости от наличия или отсутствия антител, необходимости в многократных трансфузиях, принадлежности к категории риска (женщины детородного возраста и девочки), проводят выбор донора с учетом фенотипа антигенов эритроцитов. Так как выработка антител является следствием трансфузий и/или беременностей в анамнезе и не зависит от заболевания, то в таких отраслях медицины как кардиохирургия, трансплантология, ортопедия, онкология, онкогематология, травматология, гематология считаем целесообразным выделение групп больных, которым обязательно проведение фенотипирования антигенов эритроцитов и групп больных, в фенотипировании которых нет необходимости. Подбор гемокомпонентов в соответствии с предлагаемым алгоритмом позволит проводить гемотрансфузии с учетом индивидуальных особенностей реципиентов и количества предполагаемых трансфузий.

Следует согласиться с позицией авторитетных зарубежных исследователей, что изменение объема фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов при проведении

гемотрансфузий целесообразно осуществлять только после проведения дополнительных исследований по оценке эффективности данных мероприятий в лечебных учреждениях, а также после определения четких критериев, объясняющих почему одни реципиенты вырабатывают антитела, а другие не вырабатывают даже после многократных трансфузий, [14].

Литература

1. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Европейский комитет по переливанию крови. – 17-е изд. – 2013. – 565 с.
2. de Vries R., Haas F. English translation of the Dutch Blood Transfusion Guideline 2011 // Clin Chem. – 2012. Vol. 58, №8. – P. 1266-1267.
3. Milkins C., Berryman J., Cantwell C. et. al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. British Committee for Standards in Haematology // Transfusion Medicine. – 2013. – Vol. 23, №1. – P. 3-35.
4. Nguyet Le., Harach Mary E., Kay Julie K. Establishing an antigen-negative red blood cell inventory in a hospital – based blood bank // Transfusion. – 2014. – Vol.54, № 2. – P. 285-288.
5. Mazonson P., Efrusy M., Santas C. The hi-star study: resource utilization and costs associated with serologic testing for antibody – positive patients at four United States medical centers // Transfusion. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 271-277.
6. Klapper E., Zhang Y. et. al. Transfusion Practice: Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service // Transfusion. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 536-546.
7. Kacker S., Ness P.M., Savage W.J. et. al. Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients // Transfusion. – 2014. – Vol 54, №1. – P. 86-97.
8. Kacker S., Ness P. M., Shirey R. S. et. al. The future of red blood cell alloimmunization risk reduction // Transfusion. – 2015. – Vol. 55, №1. – P. 222-223.
9. Sapatnekar S., Figueroa P.I. How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pretransfusion testing? // Transfusion. – 2014. – Vol 54, №6. – P. 1452-1458.
10. Hillyer C.D., Shaz B.H., Winkler A.M., Reid M. Integrating Molecular Technologies for Red Blood Cell Typing and Compatibility Testing Into Blood Centers and Transfusion Services // Transfusion Medicine Reviews. – 2008. – Vol. 22, №2. – P. 117-132.
11. Zalpuri S., Middelburg R.A., Schonewille H. et. al. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization // Transfusion. – 2014. – Vol. 54. – P. 278-284.
12. Минеева Н.В, Гавровская С.В., Кробинец И.И., Пашкова И.А. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. // Онкогематология. – 2013. – № 4. – С. 13-15.

13. Zalpuri S, Evers D, Zwaginga JJ, et al. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions // *Transfusion*. – 2014. – Vol. 54. – P. 1981-1987.
14. Verduin E.P., Brand A., Middelburg R.A., Schonewille H. Female sex of older patients is an independent risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion // *Transfusion*. – 2015. – № 55. – doi: 10.1111/trf.13111.

Адрес для корреспонденции

Минеева Наталья Витальевна

д.б.н., профессор

Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России

194024, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16,

e-mail: rniiht@mail.ru