

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2024, том 10, № 1

Восточная
Европа

Hematology Transfusiology Eastern Europe
International scientific journal

2024, volume 10, number 1



Водопады Агуа Асуль (исп. Cascadas de Agua Azul), что в переводе означает «голубая вода», поражают красотой своей бирюзово-голубой воды, бурлящей в окружении тропических джунглей. Они расположены в 133 километрах от города Сан-Кристобаль-де-лас-Касас (Мексика). Такой яркий цвет воды происходит от известнякового слоя реки благодаря солям магния.

ISSN 2411-8966 (Print)
ISSN 2414-3693 (Online)



9 772411 896008



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Восточная
Европа

gemtrans.recipe.by
recipe-russia.ru

2024, том 10, № 1

Основан в 2015 г.

Беларусь

Учредители:

УП «Профессиональные издания»;
ГУ «Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии»;
ГУ «Республиканский научно-практический центр
трансфузиологии и медицинских биотехнологий»;
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь.
Свидетельство № 1763 от 27 апреля 2015 г.

Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 77, (17) 322 16 78,
e-mail: gemtrans@recipe.by

Директор

Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора

Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы

и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор

Нужин Д.В.

Россия

Учредитель и издатель:

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

При поддержке

НКО «Ассоциация врачей гематологов»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
30 октября 2015 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-63513

Адрес редакции:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413,

e-mail: gemtrans@recipe.by

Директор

Рабкова Н.А.

Электронная версия журнала доступна на сайтах
gemtrans.recipe.by, recipe-russia.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks,
в электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ»,
ООО «Кризитив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ»,
ООО «Глобалпресс», в Научной электронной библиотеке elibrary.ru,
onliner.bookchamber.ru, oek.rsl.ru.
В Беларуси подписка оформляется через каталог РУП «Белпочта»:
индивидуальный индекс – 00315, ведомственный индекс – 003152.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 22.03.2024
Дата выхода в свет: 29.03.2024

Тираж (Беларусь) 500 экз.
Тираж (Россия) 3000 экз.
Заказ №
Формат 165×240. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Беларусь

Главный редактор

Усс Анатолий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Редакционная коллегия

Белевцев Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Зуховицкая Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Искров Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом онкогематологии, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Карпенко Федор Николаевич, доктор медицинских наук, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Минск)

Климович Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по трансфузиологии, 6-я городская клиническая больница (Минск)

Кривенко Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по науке, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Лебедева Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Миланович Наталья Феодосиевна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансплантации костного мозга, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Потапнев Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Минск)

Пролевская Инна Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный детский онкогематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заместитель директора по клинике Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Рожко Александр Валентинович, доктор медицинских наук, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (Гомель)

Углова Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинических исследований научного отдела, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Ходулева Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Рецензируемое издание

Входит в Перечни научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Россия

Главный редактор

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко Минобороны России (Москва)

Редакционная коллегия

Волошин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург)

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, главный гематолог Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД» (Москва)

Капланов Камилль Даниялович, кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва)

Логина Мария Александровна, доктор биологических наук, помощник директора по деятельности Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства"; профессор кафедры Микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятский государственный университет» (Киров)

Парамонов Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства" (Киров).

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Президент центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (Москва)

Стуклов Николай Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Российский университет дружбы народов; главный научный сотрудник отделения высокоточной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра Радиологии Минздрава России (Москва)

Трахтман Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (Москва)

Шатохин Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Eastern Europe

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe.by
recipe-russia.ru

2024, volume 10, № 1

Founded in 2015

Belarus

Founder:

UE "Professional Editions";
GU "Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology,
Hematology and Immunology"; GU "Republican Scientific-Practical
Center of Transfusion and medical biotechnologies";
GU "Minsk Scientific-Practical Center
of Surgery, Hematology and Transplantology"

The journal is registered

in the Ministry of Information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1763 27.04.2015

Editorial address:

220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 77, (17) 322 16 78,
e-mail: gemtrans@recipe.by

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Russia

Founder and publisher:

LLC "Vilin – Professional Editions"

With the participation of the NGO "Association of hematologists"

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
October 30, 2015
Certificate ПИ No. ФЦ77-63513

Editorial address:

LLC "Vilin"
214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement
Katynskoye,
Avtoremzavod village, 1A, office 413

e-mail: gemtrans@recipe.by

Director Rabkova N.

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by,
recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks,
in the electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform",
LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"
In Belarus the subscription is made out through the Republican
unitary enterprise "Belposhta" individual index – 00315;
departmental index – 003152.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press: 22.03.2023
Release date: 29.03.2024

Circulation is 500 copies (Belarus).
Circulation is 3000 copies (Russia).
Order №
Format 165×240.

Printed in printing house

© "Hematology Transfusiology Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterp, 2024

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Belarus

Editor-in-chief

Anatoly L. Uss, Doctor of Medical Sciences, Professor, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Editorial Board

Mikhail V. Belevtsev, Candidate of Biological Sciences, Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Elena V. Zukhovitskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University (Grodno)

Igor A. Iskov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncohematology, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Fedor N. Karpenko, Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies (Minsk)

Olga V. Klimovich, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Transfusiology, 6th City Clinical Hospital (Minsk)

Svetlana I. Krivenko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Science, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Tatyana V. Lebedeva, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Natalia F. Milanovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Bone Marrow Transplantation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Mikhail P. Potapnev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cell Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies (Minsk)

Inna V. Proleskovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Freelance Pediatric Oncohematologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Deputy Clinical Director of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel)

Tatyana A. Uglova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Research Laboratory of the Scientific Department, Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Svetlana A. Khoduleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 with courses in endocrinology and hematology Gomel State Medical University (Gomel)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the Lists of scientific publications of the Republic of Belarus and the Russian Federation for publishing the results of dissertation research.

The journal is included in the databases EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Russia

Editor-in-chief

Oleg A. Rukavitsyn, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Haematological Centre of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow)

Editorial Board

Sergey V. Voloshin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Department of Chemotherapy of Hemoblastoses, Depressions of Hematopoiesis, and Bone Marrow Transplantation, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency (Saint Petersburg)

Andrey V. Gubkin, Candidate of Medical Sciences, Chief Hematologist of the Central Directorate of Healthcare – the branch of the JSC "Russian Railways" (Moscow)

Kamil D. Kaplanov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Hematology Department, Botkin City Clinical Hospital (Moscow)

Igor V. Paramonov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia" (Kirov)

Maria A. Loginova, Doctor of Biological Sciences, Assistant Director for Activities of the Federal Bone Marrow Donor Registry, head of the of Research Laboratory of Applied Immunogenetics of the Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; professor of the Department of Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Vyatka State University" (Kirov)

Aligeidar Agaalekper oglu Rahimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Transfusiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow)

Alexander G. Rumyantsev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Rogachev Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Nikolay I. Stuklov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with the courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia; Chief Researcher of the Department of High-dose Chemotherapy with the Unit of Bone Marrow Transplantation, P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – the branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Pavel E. Trakhtman, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Transfusiology, Harvesting and Processing of Hematopoietic Stem Cells, D. Rogachev Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Yuri V. Shatokhin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hematology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)

Оригинальные исследования.**Научные материалы**

Эсауленко Н.Б., Нестерова М.В.,
Комур К.С., Казаков С.П.,
Рукавицын О.А.
Мониторинг частоты встречаемости
и антибиотикочувствительности
возбудителей инфекций кровотока
у пациентов онкогематологического
профиля 7

Усс М.А., Стома И.О.,
Миланович Н.Ф., Губанова Т.Н.,
Усс А.Л., Ковалев А.А.
Состав микробиома кишечника
и риск бактериальных инфекций
у пациентов после трансплантации
гемопозитических стволовых клеток 17

Дунаев И.А., Потапнёв М.П.,
Максимович А.В., Гущина Л.М.,
Карпенко Ф.Н.
Клинико-лабораторные показатели
пациентов с COVID-19, получавших
плазму иммунную анти-COVID-19,
с различным исходом заболевания 28

Гольдинберг Б.М.,
Полыко В.Л., Михненко О.А.
Особенности распределения
и трансфузионная значимость
эритроцитарных групп крови
по системам ABO, Rh, Kell
у населения Барановичского
района Беларуси 36

Ковалев А.В., Тишко В.В., Поляков А.С.,
Носков Я.А., Егорова Е.Н., Бологов С.Г.
Обоснование и выбор оптимальных
доз перорального железа
при терапии латентного
дефицита железа у женщин
молодого возраста 50

Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Казаков С.П.,
Прохорчик А.А., Калинин А.Г., Гуляев Н.И.,
Пархоменко М.Н., Маркевич П.С.,
Кружалин Е.Е., Рукавицын О.А.
Особенности эритро-
и тромбоцитопоеза у пострадавших
с ожоговой болезнью в зависимости
от клинического исхода 59

Обзоры. Лекции

Дашкевич Э.В., Романчук И.А., Бухвальд Н.А.,
Карпенко Ф.Н., Климович Н.Н.
Криоконсервирование тромбоцитов:
технологии и методы контроля 71

Якубцевич Р.Э.
Современные аспекты применения
терапевтического плазмафереза
в интенсивной терапии 79

Врачебная практика

Углова Т.А., Алешкевич С.Н.,
Левшукова-Кристал Е.В.,
Пролесковская И.В., Климович Н.Н.
Врожденная тромбоцитическая
тромбоцитопеническая пурпура.
Случай из практики 98

Организация и контроль

Умаров Г.М.
Развитие безвозмездного
донорства крови и ее компонентов
в Жамбылской области Казахстана 106

История и современность

Поляков А.С., Дедовская А.А.,
Тыренко В.В., Глушенко Д.Д.,
Рагузин Е.В., Демьяненко Н.Ю.
Научная и педагогическая школа
академика М.В. Яновского
(к образованию Общества гемореологии,
гемостаза и сосудистой биологии
имени М.В. Яновского) 111

Original research. Scientific publications

Esaulenko N., Nesterova M., Komur K., Kazakov S., Rukavitsyn O.

Monitoring of the Frequency of Occurrence and Antibiotic Sensitivity of Pathogens of Bloodstream Infections in Patients with Oncohematological Profile 9

Uss M., Stoma I., Milanovich N., Gubanova T., Uss A., Kovalev A.

Composition of the Gut Microbiome and the Risk of Bacterial Infections in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation 18

Dunayeu I., Potapnev M., Maksimovich A., Hushchina L., Karpenko F.

Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19 Patients with Different Outcome, Treated with Convalescent Plasma 29

Gol'dinberg B., Polyko V., Mikhniionok O.

Features of Distribution and Transfusion Significance of Erythrocyte Blood Groups according to ABO, Rh, Kell Systems in the Population of the Baranovichy Region of Belarus 37

Kovalev A., Tishko V., Polyakov A., Noskov Y., Egorova E., Bologov S.

Justification and Selection of Optimal Doses of Oral Iron in the Treatment of Iron Deficiency without Anemia in Young Women 51

Sakhin V., Ubushaeva D., Kazakov S., Prokhorchik A., Kalinin A., Gulyaev N., Parkhomenko M., Markevich P., Kruzhalin E., Rukavitsyn O.

Features of Erythro- and Thrombopoiesis in Patients with Burn Disease, Depending on the Clinical Outcome 60

Reviews. Lectures

Dashkevich E., Romanchuk I., Bukhvald N., Karpenko F., Klimkovich N.

Platelet Cryopreservation: Technologies and Control Methods 72

Yakubtsevich R.

The Modern of Aspects of the Use of Therapeutic Plasmapheresis in Intensive Care 79

Practice

Uglova T., Aleshkevich S.,

Levshukova-Krystal E., Proleskovskaya I., Klimkovich N.

Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Case Report 99

Organization and control

Umarov G.

Development of Gratuitous Blood Donation and its Components in Zhambyl Region of Kazakhstan 106

History and modernity

Polyakov A., Dedovskaya A.,

Tyrenko V., Glushenko D., Raguzin E., Demyanenko N.

Scientific and Educational School of Academician M.V. Yanovsky (in honor of the Formation of the M.V. Yanovsky Society of Hemorheology, Hemostasis and Vascular Biology) 112



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.001>



Эсауленко Н.Б.¹, Нестерова М.В.¹, Комур К.С.¹, Казаков С.П.^{1,2}✉, Рукавицын О.А.^{1,3}

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Мониторинг частоты встречаемости и антибиотикочувствительности возбудителей инфекций кровотока у пациентов онкогематологического профиля

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Подана: 30.01.2024

Принята: 01.03.2024

Контакты: rmapo.kafimm@mail.ru, gvgk.ckld@mail.ru, back.lab@yandex.ru, nestmv@yandex.ru, komur.kira@yandex.ru

Резюме

Цель. Анализ спектра выделенных на протяжении 2016–2022 гг. штаммов микроорганизмов, вызывавших инфекционные осложнения у пациентов онкогематологических отделений многопрофильного стационара; оценка уровня их резистентности для назначения своевременной антибактериальной терапии.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное изучение микробиологических штаммов, выделенных в отделениях гематологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко от пациентов мужского и женского пола различного возраста с диагнозами: хронические и острые лейкозы, миеломы, лимфомы и другие заболевания, сопровождающиеся нарушением нормального процесса образования крови. Отбор биоматериала выполнялся из периферических вен и, как правило, на подъеме температуры. Выделение микроорганизмов осуществлялось стандартными микробиологическими методами с использованием гемокультиваторов BD Bactec 9050 или BacT/ALERT 3D. Идентификация патогенов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам – на бактериологических анализаторах Vitek 2 Compact и Phoenix M50 с последующей интерпретацией согласно требованиям EUCAST, v 11.0.

Результаты. Было исследовано 3146 проб крови, выделено и протестировано 1416 штаммов бактерий. Количество пациентов с инфекцией кровотока составило 32,9%. Дрожжеподобные грибы выделены в 3,3% проб. В этиологической структуре возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических пациентов на протяжении всего периода исследования преобладали грамположительные микроорганизмы (в основном коагулазонегативные стафилококки), частота их встречаемости

возросла с 66,0 до 75,9%. Удельный вес грамотрицательной флоры за исследуемый период снизился с 34,0 до 24,1%. Грамотрицательные бактерии были представлены в основном энтеробактериями (*K. pneumoniae*, *E. coli*) и неферментирующими грамотрицательными бактериями рода *Acinetobacter* spp. Доля дрожжеподобных грибов значительно уменьшилась – с 12,8 до 5,0%. Преобладали дрожжеподобные грибы рода *Candida* – *C. albicans* и *C. glabrata*.

Чувствительность выделенных микроорганизмов изменилась следующим образом. Доля метициллинрезистентных *S. epidermidis* снизилась на 6,5%, в то время как доля метициллинрезистентных *S. aureus* практически не изменилась (1%). Максимальное снижение чувствительности среди коагулазонегативных стафилококков произошло по отношению к фторхинолонам, левофлоксацину и моксифлоксацину (на 16,4% и 22,0% соответственно), а у *S. aureus* только по отношению к левофлоксацину на 15,6%. В группе стрептококков-энтерококков наибольшее снижение чувствительности произошло по отношению к левофлоксацину (на 12%) и пенициллинам (на 20%). Частота встречаемости ванкомицинрезистентных *E. faecalis* возросла на 4%.

Представители энтеробактерий *K. pneumoniae* снизили свою чувствительность к аминогликозидам (гентамицину – на 18,6%, амикацину – на 25,9%), к цефалоспорином 3–4-го поколения (цефтазидиму – на 5,8% и цефепиму – на 7,9%). Уровень чувствительности к карбапенемам снизился в среднем на 10%. *K. pneumoniae* в 80% случаев вырабатывали карбапенемазы и более чем в 20% – β -лактамазы расширенного спектра. Максимальное снижение уровня чувствительности *E. coli* зарегистрировано по отношению к гентамицину (на 11,7%) и ампициллину (на 16,7%). Штаммы *E. coli* лишь в 8% случаев вырабатывали карбапенемазы и в 5% – β -лактамазы расширенного спектра.

Заключение. Мониторинг частоты встречаемости микроорганизмов – возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических пациентов, а также их антибиотикочувствительности имеет большое значение в клинической практике с целью обеспечения рациональной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: онкогематология, возбудители инфекций кровотока, антибиотикочувствительность



Esaulenko N.¹, Nesterova M.¹, Komur K.¹, Kazakov S.^{1,2}, Rukavitsyn O.^{1,3}

¹ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Monitoring of the Frequency of Occurrence and Antibiotic Sensitivity of Pathogens of Bloodstream Infections in Patients with Oncohematological Profile

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. All authors participated equally in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Submitted: 30.01.2024

Accepted: 01.03.2024

Contacts: rmapo.kafimm@mail.ru, gvyk.ckld@mail.ru, back.lab@yandex.ru, nestmv@yandex.ru, komur.kira@yandex.ru

Abstract

Purpose. Analysis of the spectrum of strains of microorganisms isolated during 2016–2022 that caused infectious complications in patients of oncohematology departments of the multidisciplinary hospital; assessment of their resistance level for the appointment of timely antibacterial therapy.

Materials and methods. A retrospective study of microbiological strains isolated in the departments of the Hematology Center of the Burdenko Main Military Clinical Hospital from male and female patients of various ages with diagnoses of chronic and acute leukemias, myelomas, lymphomas and other diseases accompanied by a violation of the normal process of blood formation was conducted. The selection of biomaterial was performed from peripheral veins and, as a rule, at an increase in temperature. Microorganisms were isolated using standard microbiological methods using BD Bactec 9050 or Bact/ALERT 3D hemocultivators. Identification of pathogens and determination of their sensitivity to antibacterial drugs using Vitek 2 Compact and Phoenix M50 bacteriological analyzers, followed by interpretation according to the requirements of EUCAST, v 11.0.

Results. 3146 blood samples were examined, 1416 bacterial strains were isolated and tested. The number of patients with blood stream infection was 32.9%. Yeast-like fungi were isolated in 3.3% of the samples. Gram-positive microorganisms (mainly coagulase-negative staphylococci) prevailed in the etiological structure of pathogens of bloodstream infections in oncohematological patients throughout the entire study period, their incidence increased from 66.0 to 75.9%. The proportion of gram-negative flora decreased from 34.0% to 24.1% during the study period. Gram-negative bacteria were mainly represented by Enterobacteria (*K. pneumoniae*, *E. coli*) and non-fermenting gram-negative bacteria of the genus *Acinetobacter* spp. The proportion of yeast-like fungi decreased significantly from 12.8% to 5.0%. Yeast-like fungi of the *Candida* genus, *C. albicans* and *C. glabrata*, prevailed.

The sensitivity of the isolated microorganisms has changed as follows. The proportion of methicillin-resistant *S. epidermidis* decreased by 6.5%, while the proportion of methicillin-resistant *S. aureus* remained virtually unchanged (1%). The maximum

decrease in sensitivity among coagulase-negative staphylococci occurred in relation to the fluoroquinolones levofloxacin and moxifloxacin (by 16.4% and 22.0%, respectively), and in *S. aureus* only in relation to levofloxacin by 15.6% in the group of streptococcal.

Representatives of enterobacteria *K. pneumoniae* decreased their sensitivity to aminoglycosides (gentamicin – by 18.6%, amikacin – by 25.9%), to cephalosporins of the 3rd–4th generation (ceftazidime – by 5.8% and cefepime – by 7.9%). The level of sensitivity to carbapenems decreased by an average of 10%. *K. pneumoniae* produced carbapenemases in 80% of cases and extended-spectrum lactamases in more than 20%. The maximum decrease in the level of *E. coli* sensitivity was recorded in relation to gentamicin (by 11.7%) and ampicillin (by 16.7%). *E. coli* strains produced carbapenemases in only 8% of cases and extended-spectrum beta-lactamases in 5%.

Conclusion. Monitoring the frequency of occurrence of microorganisms that cause blood stream infections in oncohematological patients, as well as their antibiotic sensitivity, is of great importance in clinical practice in order to ensure rational antibacterial therapy.

Keywords: oncohematology, pathogens of blood stream infections, antibiotic sensitivity

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции кровотока по-прежнему сохраняют крайнюю степень актуальности у пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях онкогематологического профиля, вследствие значительного удлинения срока госпитализации и увеличения смертности пациентов с данной патологией [1, 2]. Известно, что спектр возбудителей этих инфекций на протяжении времени, а также в различных регионах и медицинских учреждениях непостоянен, в связи с чем необходимо проведение непрерывного мониторинга частоты встречаемости и антибиотикочувствительности возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических пациентов с целью раннего назначения целесообразной и бактериологически обоснованной антибактериальной терапии, а также планирования аргументированных мер профилактики и борьбы с госпитальной инфекцией [3, 4].

В последние годы в связи с увеличением использования инвазивных лечебно-диагностических процедур и иммуносупрессивных препаратов, преобладанием среди пациентов людей пожилого возраста, а также увеличением частоты встречаемости микроорганизмов, полирезистентных к антибактериальным препаратам, этиология инфекций кровотока значительно изменилась [7–11].

С середины 90-х годов в пробах крови у онкогематологических пациентов с внутрибольничными инфекциями кровотока все чаще стали выявлять грамположительные бактерии [8, 12]. Отмечено, что самыми распространенными возбудителями указанных инфекций являются коагулазонегативные стафилококки, среди которых лидирует *S. epidermidis*. С ними связано до 40% всех случаев катетер-ассоциированных инфекций [13–15].

В период пандемии COVID-19 на фоне увеличения смертности онкогематологических пациентов отмечена тенденция к увеличению количества полирезистентных штаммов различных микроорганизмов [2, 16], что существенным образом отразилось на назначении и выборе комбинированных схем антибактериальной терапии.



Также у онкогематологических пациентов на фоне роста полирезистентности отмечается существенный рост панрезистентных энтерококков, что, вероятно, вызвано применением антибиотиков широкого спектра действия [14, 15, 17].

Все больше случаев внутрибольничных инфекций кровотока вызвано дрожжеподобными грибами, среди которых преобладают *Candida spp.*

В связи с распространенностью инфекций кровотока большое значение в клинической практике приобретает гемокультивирование, которое широко используется для выявления у пациентов бактериемии и фунгемии [18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное изучение клинико-микробиологической характеристики роли бактериемий и фунгемий у иммуносупрессивных онкогематологических пациентов многопрофильного лечебного учреждения за 2016–2022 гг.; содействие в предотвращении госпитальной инфекции в онкогематологических подразделениях госпиталя и выборе алгоритма своевременной антибактериальной терапии при появлении бактериальной инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Посевы крови производили от пациентов отделений онкогематологического профиля, а также отделения интенсивной терапии и реанимации для гематологических пациентов госпиталя с клиническими симптомами, указывающими на наличие инфекции кровотока. У пациентов этих отделений с наличием центрального венозного катетера в обязательном порядке отбирались пробы крови на посев с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Клиническими показаниями к бактериологическому исследованию крови являлись: лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$) или гипотермия (температура тела $<36^{\circ}\text{C}$), фебрильная нейтропения, лейкоцитоз ($10\,000$ кл/мкл), тахикардия, гранулоцитопения (<1000 кл/мкл), гипотензия.

Отбор и посев проб крови производился из периферических вен после появления первых клинических симптомов по возможности до начала антибактериальной терапии.

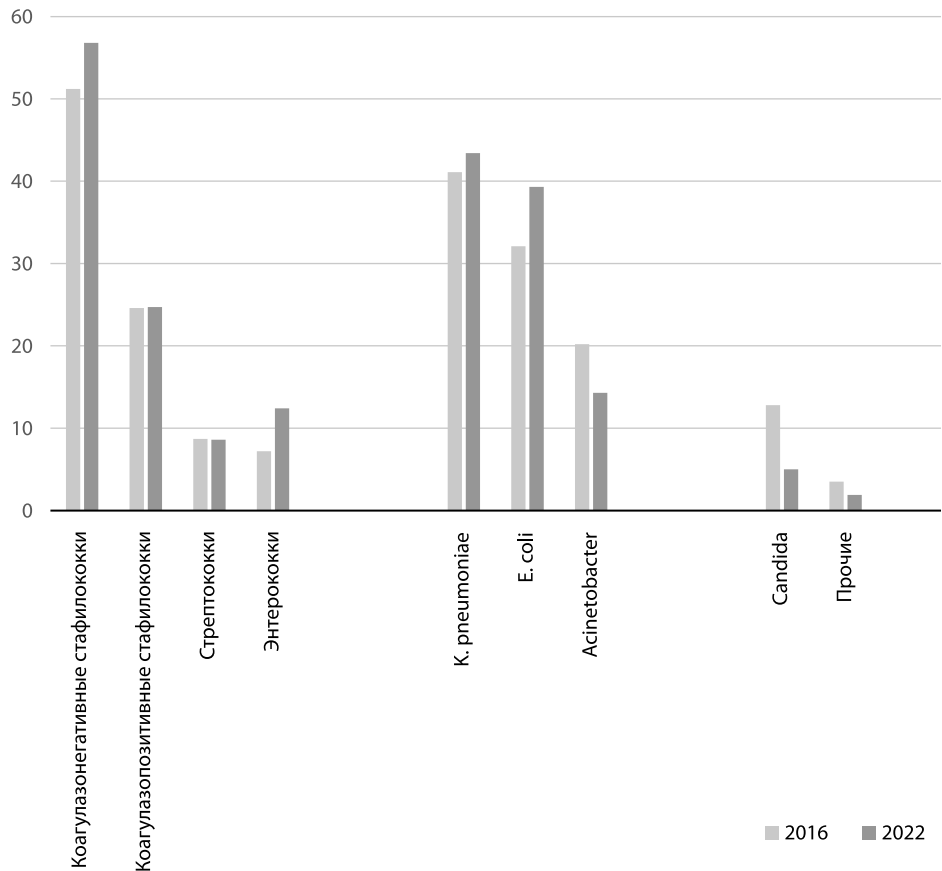
Выделение микроорганизмов осуществлялось стандартными микробиологическими методами с использованием гемокультиваторов BD Bactec 9050 или BacT/ALERT 3D. Проводились обязательная оценка качества забора крови и в необходимых случаях (выделение эпидермального стафилококка) подтверждение исследования повторным отбором биоматериала.

Идентификация патогенов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялись на бактериологических анализаторах Vitek 2 Compact и Phoenix M50 с последующей интерпретацией согласно требованиям EUCAST, v 11.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было взято всего 3146 проб крови: 2217 – на наличие бактериемии и, кроме того, 929 проб – на наличие фунгемии. Количество пациентов с инфекцией кровотока от общего числа онкогематологических пациентов составило 32,9%. Грибы выделены в 3,3% проб. Доля микробных ассоциаций не превысила 4%.

Всего на протяжении 2016–2022 гг. выявлено и протестировано 1416 штаммов бактерий. В этиологической структуре возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических пациентов традиционно преобладали грамположительные микроорганизмы. Причем за исследованный период частота их встречаемости возросла с 66,0 до 75,9%, из них коагулазонегативные стафилококки (в основном *S. epidermidis*) составили 51,2% и 56,8%, количество коагулазопозитивных (в основном *S. aureus*) стафилококков осталось практически без изменений – 24,6% и 24,7%, группа стрептококков – 8,7% и 8,6%, *Enterococcus faecalis* – 7,2% и 12,4%, другие микроорганизмы – 2,7% и 3,1% соответственно. Причем среди стрептококков преобладали условно-патогенные штаммы: *S. mitis*, *S. sanguinus*, *S. parasanguinus*. Патогенный *S. pyogenes* составил лишь 3% от общего числа стрептококков.



Этиологическая структура инфекций кровотока у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отделениях ГВКГ имени Н.Н. Бурденко (2016 г. в сравнении с 2022 г.)
Etiological structure of bloodstream infections in patients with oncohematological diseases in the departments of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko (2016 compared to 2022)



Удельный вес грамотрицательной флоры за исследуемый период снизился с 34,0 до 24,1%. Грамотрицательные бактерии были представлены в основном группой энтеробактерий, среди которых лидировали *K. pneumoniae* (41,1% и 43,4%) и *E. coli* (32,1% и 39,3%). Основную массу неферментирующих грамотрицательных бактерий на протяжении всего изученного периода составляли бактерии рода *Acinetobacter* spp. – 20,2% и 14,3%, другие грамотрицательные микроорганизмы – 6,6% и 3,0% соответственно.

Доля грибов значительно уменьшилась – с 12,8 до 5,0%. Среди грибов на протяжении всего изученного периода преобладали дрожжеподобные рода *Candida* – *C. albicans* (в среднем 75%) и *C. glabrata* (в среднем 19%).

Чувствительность выделенных микроорганизмов изменилась следующим образом. Доля метициллинрезистентных *S. epidermidis* снизилась на 6,5% – с 21,7% до 15,2%, в то время как доля метициллинрезистентных *S. aureus* практически не изменилась (0,7% и 1,7%). Среди коагулазонегативных стафилококков наибольшее снижение чувствительности произошло по отношению к левофлоксацину и моксифлоксацину (на 16,4% и 22,0% соответственно), а у *S. aureus* только по отношению к левофлоксацину на 15,6%.

В группе стрептококков-энтерококков – максимальное снижение чувствительности к левофлоксацину с 36% до 24% и пенициллинам с 60% до 40%. В то же время

Таблица 1
Мониторинг антибиотикочувствительности стафилококков, выделенных у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отделениях ГВКГ имени Н.Н. Бурденко (2016 г. в сравнении с 2022 г.)

Table 1
Monitoring of antibiotic sensitivity of staphylococci isolated from patients with oncohematological diseases in the departments of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko (2016 compared to 2022)

Антибактериальные препараты	Коагулазонегативные стафилококки		S. aureus	
	2016 г. (%)	2022 г. (%)	2016 г. (%)	2022 г. (%)
Пенициллин	23,4	19,6	15,7	11,1
Оксациллин	82,8	80,7	80,1	74,4
Цефокситин	92,3	91,2	86,2	81,1
Эритромицин	34,2	30,3	40,3	36,3
Линкомицин	29,4	25,5	45,4	38,9
Азитромицин	52,2	41,3	70,3	61,1
Ко-тримоксазол	85,4	82,5	77,8	73,3
Хлорамфеникол	85,7	86,6	78,0	77,7
Рифампицин	75,3	75,3	85,1	77,8
Амикацин	76,2	73,3	63,4	55,5
Гентамицин	75,4	72,7	76,7	72,7
Левофлоксацин	60,7	44,3	92,3	76,7
Моксифлоксацин	72,3	50,3	90,8	88,9
Тигециклин	90,4	88,7	89,7	81,1
Линезолид	100,0	100,0	100,0	100,0
Ванкомицин	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2
Мониторинг антибиотикочувствительности Streptococcus-Enterococcus, выделенных у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отделениях ГВКГ имени Н.Н. Бурденко (2016 г. в сравнении с 2022 г.)

Table 2
Monitoring of antibiotic sensitivity of Streptococcus-Enterococcus isolated from patients with oncohematological diseases in the departments of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko (2016 compared to 2022)

Антибактериальные препараты	2016 г. (%)	2022 г. (%)
Ампициллин	60	40
Пенициллин	40	20
Ципрофлоксацин	55	20
Клиндамицин	27	8
Эритромицин	12	8
Гентамицин	12	8
Амикацин	15	8
Левифлоксацин	36	24
Линезолид	100	100
Тейкопланин	100	100
Тигециклин	100	100
Ванкомицин	95,6	91,7

Таблица 3
Мониторинг антибиотикочувствительности энтеробактерий, выделенных у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отделениях ГВКГ имени Н.Н. Бурденко (2016 г. в сравнении с 2022 г.)

Table 3
Monitoring of antibiotic sensitivity of enterobacteria isolated from patients with oncohematological diseases in departments of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko (2016 compared to 2022)

Антибактериальные препараты	K. pneumoniae		E. coli	
	2016 г. (%)	2022 г. (%)	2016 г. (%)	2022 г. (%)
Ампициллин	10,0	0,0	50,0	33,3
Амоксициллин-клавуланат	10,3	6,2	90,0	83,3
Пиперациллин-тазобактам	10,5	6,3	95,0	91,7
Цефазолин	10,0	0,0	50,0	33,3
Цефуроским	10,0	0,0	65,4	58,3
Цефтазидим	12,0	6,2	62,3	56,6
Цефтриаксон	10,0	0,0	64,2	58,3
Цефепим	20,4	12,5	70,0	58,3
Эртапенем	36,7	25,0	96,0	91,7
Имипенем	35,8	26,2	96,0	91,7
Меропенем	29,2	18,7	96,0	91,7
Гентамицин	50,3	31,3	95,0	83,3
Амикацин	57,2	31,3	93,2	75,0



частота встречаемости ванкомицинрезистентных *Enterococcus faecalis* возросла на 4% и составила 8% в 2022 г.

K. pneumoniae снизила свою чувствительность к гентамицину с 50,3% до 31,3% и амикацину с 57,2% до 31,3%, к цефтазидиму с 12% до 6,2% и цефепиму с 20,4% до 12,5%. Уровень чувствительности к карбапенемам снизился в среднем на 10%. Штаммы *K. pneumoniae* более чем в 80% случаев стали продуцировать карбапенемазы и более чем в 20% – β -лактамазы расширенного спектра. Чувствительность *E. coli* снизилась по отношению к гентамицину на 11,7% (с 95,0 до 83,3%) и ампициллину на 16,7% (с 50,0 до 33,3%). Причем штаммы *E. coli* лишь в 8% случаев вырабатывали карбапенемазы и в 5% – β -лактамазы расширенного спектра.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что спектр возбудителей инфекций кровотока на протяжении времени, а также в различных регионах и даже медицинских учреждениях неустойчив, в связи с чем необходимо постоянное изучение выделяемых у онкогематологических пациентов микроорганизмов и их антибиотикочувствительности в целях проведения эффективной терапии и планирования аргументированных мер профилактики и борьбы с госпитальной инфекцией [3, 4].

На протяжении периода проведения исследования среди возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических пациентов преобладала грамположительная микрофлора, в основном эпидермальный и золотистый стафилококки. При этом нельзя полностью отрицать вероятность контаминации эпидермальным стафилококком при заборе крови, так как от нее не предохраняет даже тщательная обработка кожных покровов. По данным некоторых авторов, до 50% всех микроорганизмов, высеваемых из образцов крови, могут быть следствием контаминации, что в свою очередь является существенной предпосылкой к неадекватной терапии инфекционных осложнений [19].

В то же время *S. epidermidis* демонстрирует значительную способность к росту биопленки, включая подавление основных клеточных процессов, таких как биосинтез нуклеиновых кислот, белков и клеточной стенки, а также устойчивость к антибиотикам. Например, устойчивость к метициллину как антибиотику первого выбора против стафилококковых инфекций составляет 75–90% среди госпитальных изолятов *S. epidermidis*, что даже выше соответствующего показателя для *S. aureus* (40–60%) [20]. По нашим данным, частота встречаемости *S. epidermidis* у онкогематологических пациентов составила до 57%, а *S. aureus* – до 25%.

Таким образом, хотя инфекции *S. epidermidis* редко перерастают в опасные для жизни заболевания, их частота и тот факт, что они чрезвычайно трудно поддаются лечению, представляют серьезную нагрузку для системы общественного здравоохранения [20].

В отношении всей грамположительной микрофлоры (стафилококков, стрептококков и энтерококков), по результатам наших исследований, наибольшей активностью – до 100% – обладали ванкомицин, линезолид, тигециклин и тейкопланин, которые могут быть рекомендованы в качестве стартовой антибактериальной терапии. Назначение антибактериальных препаратов других групп требует обязательного определения антибиотикограммы возбудителя.

В нашем исследовании показано, что так же возросла актуальность грамотрицательных бактерий, так как увеличилось количество штаммов энтеробактерий,

продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра. Штаммы *K. pneumoniae* являлись мультирезистентными в 90% случаев и проявляли незначительную чувствительность (не более 30%) лишь к аминогликозидам и карбапенемам. Схожая тенденция прослеживалась и в отношении неферментирующих бактерий рода *Acinetobacter* у пациентов гематологического профиля.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывный мониторинг частоты встречаемости возбудителей инфекций кровотока в отделениях гематологического и онкогематологического профиля в каждом лечебном учреждении имеет важное клиническое значение, так как способствует целям ранней идентификации патогена и назначению обоснованной своевременной антибактериальной терапии, что, в свою очередь, приводит к значительному уменьшению частоты возникновения септического шока, риска возникновения более резистентной госпитальной инфекции и снижению летальности пациентов. В конечном итоге такой мониторинг уменьшает сроки госпитализации и затраты на проводимую диагностику и лечение пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nielsen S.L., Lassen A.T., Kolmos H.J., Jensen T.G. The daily risk of bacteremia during hospitalization and associated 30-day mortality evaluated in relation to the traditional classified in relation to the traditional classification of bacteremia. *Am J Infect Control*. 2016;44(2):167–72. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.011
2. Zinchenko A., Lim V., Kryurov E. COVID-19 in the hematology hospital, course and outcomes. *Hematological. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(2):131–141. doi: 10.34883/PL.2021.7.2.001. (in Russian)
3. Bonda N., Tapalsky D., Stoma I. Clinical-laboratory characteristics and etiological structure of bloodstream infections: results of a multicenter clinical study. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2021;10(2):55–58. (in Russian)
4. Sokolov A., Kostyuchenko A., Kazakov S. *Acute endotoxemia*. St. Petersburg: Baltic Press. 2017; 76.
5. Clays K.C., Heil E.L., Hitchcock S., Jonson J.K., Leekha S. Management of Gram-negative bloodstream infections in the era of rapid diagnostic: testing: impact with and without antibiotic stewardship. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa427. doi: 10.1093/ofid/ofaa427. (in Russian)
6. Lamy B., Sundqvist M., Idrach E.A. Bloodstream infections – standart and progress in pathogen diagnostics. *Clin. Microbiol. Infect*. 2020;26(2):142–50. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.017
7. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):1–34. doi: 10.1016/j.ajic.2011.01.003.]
8. Bagirova N. Taxonomic Structure and Antibiotic Resistance of Bloodstream infection pathogens in oncohematological patients. *Clinical oncohematology*. 2015;8(2):191–200. (in Russian)
9. Esaulenko N., Stets V., Tkachenko O. Dominant pathogens in the wounded and injured in the vault area and their spectrum of antibiotic sensitivity. Microbiology of military medicine and healthcare. *Modern technologies: science, practice, innovation: Materials of the All-Russian Scientific and Practical conference to the 100th anniversary from the day of foundation of Department of Microbiology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, May 11–12, 2023*. Saint Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 2023:205–208. (in Russian)
10. Putkov S., Akimova S., Esaulenko N. Development and use of algorithms for accelerated diagnosis of bloodstream infections caused by nosocomial pathogens in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Laboratory Service*. 2017;6(3):143–144. (in Russian)
11. Putkov S., Akimova S., Esaulenko N. Investigation of Immunological and microbiological parameters in ICU patients with sepsis and septic shock in a multidisciplinary hospital. *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the 5th Russian Congress of Laboratory Medicine (2019)*. Collection of abstract, Moscow, September 11–13, 2019. Moscow: "At the Nikitsky Gate", 2019:45–46. (in Russian)
12. Chebotkevich V., Bessmeltsev S., Stizhak N., Kaytajanian E., Burylev V. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in hematological cancer patients. *Oncohematology*. 2016;11(3):59–66. (in Russian)
13. Kosyakova K. Microorganisms-contaminants of working solutions of disinfectants and antiseptics. *Problems of medical mycology*. 2014;16(2):89. (in Russian)
14. Stizhak N., Kaytajanian E., Shetinkina E., Chebotkevich V. Etiology of bacteremia and fungemia in oncohematological patients. *Problems of medical mycology*. 2014;16(2):133–134. (in Russian)
15. Kutsevalova O., Yankovskaya G., Asvataturian E. The structure of sepsis pathogens. *Problems of medical mycology*. 2014;16(2):97. (in Russian)
16. Esaulenko N., Tkachenko O., Kazakov S. The study features the microbial landscape and resistance of microorganism in COVID-19 patients. *Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*. 2021;2(4):54–58. (in Russian)
17. Bilyalova K., Arinova A., Temirbaeva J. Bloodstream infections in hematological patients. *Problems of medical mycology*. 2015;17(3):19–21. (in Russian)
18. Gruver K. Diagnosis and therapy of sepsis at the present stage. *Childhood infections*. 2011;1:14–18. (in Russian)
19. Bagirova N. Bacteremia, True or false: the importance of for assessing the clinical significance of positive hemoculture. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015;8:55–61. (in Russian)
20. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the "accidental" pathogen. *Nat. Rev. Microbiol*. 2009;7:555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.005>



Усс М.А.¹✉, Стома И.О.², Миланович Н.Ф.¹, Губанова Т.Н.¹, Усс А.Л.¹, Ковалев А.А.²

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Состав микробиома кишечника и риск бактериальных инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Усс М.А., Стома И.О., Миланович Н.Ф.; сбор и обработка данных – Усс М.А., Губанова Т.Н.; анализ и интерпретация данных – Усс М.А., Ковалев А.А.; предоставление материалов исследования – Усс М.А., Стома И.О.; подготовка рукописи – Усс М.А.; редактирование – Стома И.О.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 08.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: mikhail.uss@mail.ru

Резюме

Инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин смертности у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возможности в области выделения микроорганизмов методом секвенирования ДНК позволяют провести идентификацию микроорганизмов кожи, слизистых, и в первую очередь кишечника, для их филогенетического описания и оценки взаимодействия с организмом хозяина. В настоящем исследовании нами был изучен состав микробиома кишечника 70 пациентов после аллогенной или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и получены данные о повышении риска возникновения у пациентов в посттрансплантационной цитопении таких инфекционных осложнений, как сепсис, фебрильная нейтропения, возбудителя при росте представленности грамотрицательных бактерий типа *Proteobacteria*.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, микробиом кишечника, инфекционные осложнения

Uss M.¹, Stoma I.², Milanovich N.¹, Gubanova T.¹, Uss A.¹, Kovalev A.²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Composition of the Gut Microbiome and the Risk of Bacterial Infections in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Uss M., Stoma I., Milanovich N.; data collection and processing – Uss M., Gubanova T.; data analysis and interpretation – Uss M., Kovalev A.; provision of research materials – Uss M., Stoma I.; preparation of the manuscript – Uss M.; editing – Stoma I.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: mikhail.uss@mail.ru

Abstract

Infectious complications are one of the leading causes of mortality in patients after hematopoietic stem cell transplantation. Opportunities in the field of isolating microorganisms using DNA sequencing make it possible to identify microorganisms of the skin, mucous, and, first of all, the intestine, for their phylogenetic description and assessment of interaction with the host organism. In the present study, we studied the composition of the gut microbiota of 70 patients after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation and obtained data on an increased risk of infectious complications such as sepsis, febrile neutropenia and bloodstream infection in patients with post-transplant cytopenia, with an increase in the prevalence of gram-negative bacteria of the Proteobacteria type.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, gut microbiota, infectious complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции остаются наиболее частыми осложнениями у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также ведущей причиной смертности данных пациентов во многих трансплантационных центрах.

В ранний период, до восстановления количества нейтрофилов более 0,5, наиболее частая причина инфекционных осложнений – это бактериальные инфекции. Основным источником микробной инфекции являются флора желудочно-кишечного тракта и центральные венозные катетеры [1].

Значительно чаще бактериальные инфекции регистрируются у пациентов после аллогенной ТГСК. Так, частота развития инфекции кровотока (ИК) у пациентов после аллогенной ТГСК составляет 9–40% и от 1% до 8% при аутологичной трансплантации соответственно [2–4]. Смертность при развитии ИК может составлять от 5% до 60%, в случае обнаружения полирезистентных штаммов.



В целом микробиологическое подтверждение у пациентов с нейтропенией удается получить лишь в 30–40% случаев [5, 6]. При дополнительном анализе образцов крови пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН) методом секвенирования нового поколения (NGS) микроорганизм был выделен дополнительно в 17% [7]. В этиологической структуре бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов после ТГСК в Республике Беларусь сильно преобладают грамотрицательные возбудители (70,5%) [8].

Наиболее частое инфекционное осложнение у реципиентов ГСК – ФН, которая регистрируется с одинаковой частотой у пациентов после аутологичной или аллогенной ТГСК, ассоциировано со смертностью до 10%. При развитии подтвержденной инфекции кровотока на фоне ФН смертность может достигать 24% [8–11]. Опубликованы данные, что длительность, глубина нейтропении и число выражей лихорадки ассоциированы с ухудшением исходов у пациентов [12, 13]. Само состояние ФН не может быть причиной смерти пациента, но является значимым фактором риска развития тяжелых инфекционных процессов.

Развившись в процессе проведения химиотерапии, эпизод ФН зачастую приводит к редукции дозы химиопрепаратов или отсрочке лечения, что приводит к ухудшению результатов программной терапии [14–16].

Профилактическое применение антибактериальных препаратов, с одной стороны, может снижать частоту развития фебрильной нейтропении [5, 17], с другой – ведет к росту резистентных форм микроорганизмов [17–19].

В Республике Беларусь имеется стойкая тенденция роста частоты грамотрицательных инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. В настоящее время более 70% представителей семейства *Enterobacteriaceae* spp., выделенных из культуры крови, устойчивы к цефалоспорином, среди изолятов *A. Baumannii* и *P. Aeruginosa* более 95% устойчивы к карбапенемам. Метициллин-резистентные стафилококки составляют 78% от выделенных изолятов коагулазонегативных стафилококков [20, 21].

По некоторым данным, доминирование или резкий рост представленности отдельных таксонов является фактором риска развития бактериемии, обусловленной доминирующим видом бактерий. В частности, рост представленности бактерий рода *Enterococcus* и типа *Proteobacteria*, по данным некоторых авторов, связан с увеличением частоты ИК, вызванных этими микроорганизмами [22–25]. Доминирование в составе микробиома кишечника *Gamma*proteobacteria, класса *Proteobacteria*, порядка *Enterobacteriaceae* может быть ассоциировано со снижением общей выживаемости после ТГСК, независимо от сопутствующей патологии и сопроводительной терапии [26].

Исходная плотность некоторых таксонов до начала химиотерапии также выделяется некоторыми авторами в качестве независимого предиктора развития ФН и других инфекционных осложнений [27].

Применение различных антибактериальных препаратов в качестве неселективной кишечной деконтаминации может изменять состав микробиома кишечника, однако не всегда ведет к положительному исходу. В частности, применение метронидазола у пациентов при ТГСК вело к повышенному риску доминирования энтерококков [28, 29], а назначение антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин и левофлоксацин) было связано с более низким риском доминирования протеобактерий и, соответственно, инфекции кровотока [23].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Коллекция образцов стула проводилась у пациентов после аллогенной и аутологичной пересадки костного мозга. Протокол исследования был утвержден этической комиссией ГУ «МНПЦ ХТиГ» (протокол № 10, 2019). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также критериями STROBE для обсервационных исследований.

В исследование было включено 105 образцов стула от 70 пациентов на различных сроках: до трансплантации (n=64) и в период нейтропении (n=41). Образцы стула (n=35), собранные после восстановления показателей периферической крови, в анализ не включались в связи с незначительным риском развития тяжелых бактериальных осложнений после приживления трансплантата.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
General characteristics of patients included in the study

Характеристика	Показатель, n (%)
Возраст, Ме	37 лет
Женский пол	33 (47,14%)
Основное заболевание	
Острый лейкоз:	
– ОМЛ	14 (20%)
– ОЛЛ	12 (17%)
– Бифенотипический лейкоз	3 (4%)
Лимфома:	
– Лимфома Ходжкина	17 (24%)
– Неходжкинская лимфома	13 (19%)
– Множественная миелома	4 (6%)
– Хронический миелолейкоз	2 (3%)
– Апластическая анемия	4 (6%)
– Миелодиспластический синдром	1 (1%)
Вид трансплантации	
– Аутологичная	34 (49%)
– Аллогенная	36 (51%)
– Родственная	11 (31%)
– Неродственная:	25 (69%)
– MUD	11 (44%)
– MMUD	13 (56%)
Статус до ТГСК	
– Ремиссия 1	36 (51%)
– Ремиссия >1	23 (33%)
– R/R	7 (10%)
Источник трансплантата	
– Периферические стволовые клетки	66 (94%)
– Костный мозг	4 (6%)
Режим кондиционирования	
– Миелоаблативный	9 (25%)
– Сниженной интенсивности	27 (75%)



Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет, средний возраст исследуемой группы – 38 лет, медиана возраста – 37 лет. Среди пациентов 52,86% (n=37) мужчин и 47,14% (n=33) женщин. Аутологичная трансплантация была выполнена 48,6% (n=34) пациентам, аллогенная – 51,4% (n=36). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

ФН диагностировалась при однократном повышении температуры тела пациента выше 38,3 °C или при температуре выше 38,0 °C на протяжении не менее часа, при абсолютном числе нейтрофилов менее 500 кл/мкл. ФН возникла у 48% пациентов (n=32), медиана времени возникновения ФН – 5-й день после ТГСК, в 12 случаях длительность ФН не превышала 1 день, в 8 случаях – 2 дня и менее, в 12 случаях – превышала 2 дня. Сепсис диагностировался при наличии более 2 баллов по шкале SOFA [30] и был выявлен у 37% (n=26) пациентов. Инфекция кровотока диагностировалась при положительном посеве культуры крови на стерильность, возбудитель был выделен у 11% (n=7) пациентов, в 5 случаях – *Kl. pneumoniae*, в 1 случае – *St. epidermidis* и в 1 случае – *Acinetobacter baumannii*.

Всем пациентам проводилась кишечная деконтаминация ципрофлоксацином и профилактика пневмоцистной инфекции бисептолом. Терапия бактериальных осложнений осуществлялась согласно инструкции по применению «Методы медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани» [31].

Пациентов относили в группы инфекционных осложнений в том случае, если ФН, сепсис или ИК развивались либо после коллекции биологического материала, либо за 3 дня и менее до сбора стула пациента.

Оценка микробиома кишечника была основана на определении последовательности варьируемых областей (V3–V4) высококонсервативного гена, кодирующего 16s субъединицу рибосомальной РНК (16S rPНК) микроорганизмов на платформе Miseq (Illumina, USA). Анализ качества выполнялся в программе FASTQC [32]. Филогенетическая классификация до видового уровня выполнялась на основании Байесовской модели [33].

Для определения различий между группами применялся непараметрический метод – тест Манна – Уитни (У-Тест). Влияние таксона на клиническую характеристику считалось значимым при подтверждении 2 методами и более. Предпочтение отдавалось многомерным методам анализа (DESeq2, LinDA, ZicoSeq и ANCOMBC). Для поправки на множественную проверку гипотез использовали метод Бенджамини – Хохберга. Результаты считали значимыми при $P < 0,05$ и $P_{adj} < 0,15$. Таксоны с медианой представленности менее 0,01% не учитывались при окончательной интерпретации данных для снижения шума.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таксономический состав микробиома кишечника и его разнообразие до проведения курса высокодозной полихимиотерапии и трансплантации стволовых клеток не оказали значимого влияния на частоту развития основных инфекционных осложнений после ТГСК: ФН, сепсис, инфекция кровотока.

В свою очередь состав микробиома кишечника в образцах стула пациентов после ТГСК, собранных в период нейтропении, значимо влиял на частоту развития бактериальных осложнений при агранулоцитозе.

Большая представленность класса Gammaproteobacteria, порядка Enterobacterales и семейства Enterobacteriaceae в микробиоме кишечника пациентов после ТГСК значимо влияла на частоту развития ФН и сепсиса. Тип Proteobacteria в свою очередь оказывал значимое влияние как на частоту развития ФН и сепсиса, так и на частоту развития инфекции кровотока у пациентов с учетом всех выделенных возбудителей (рис. 1, 2).

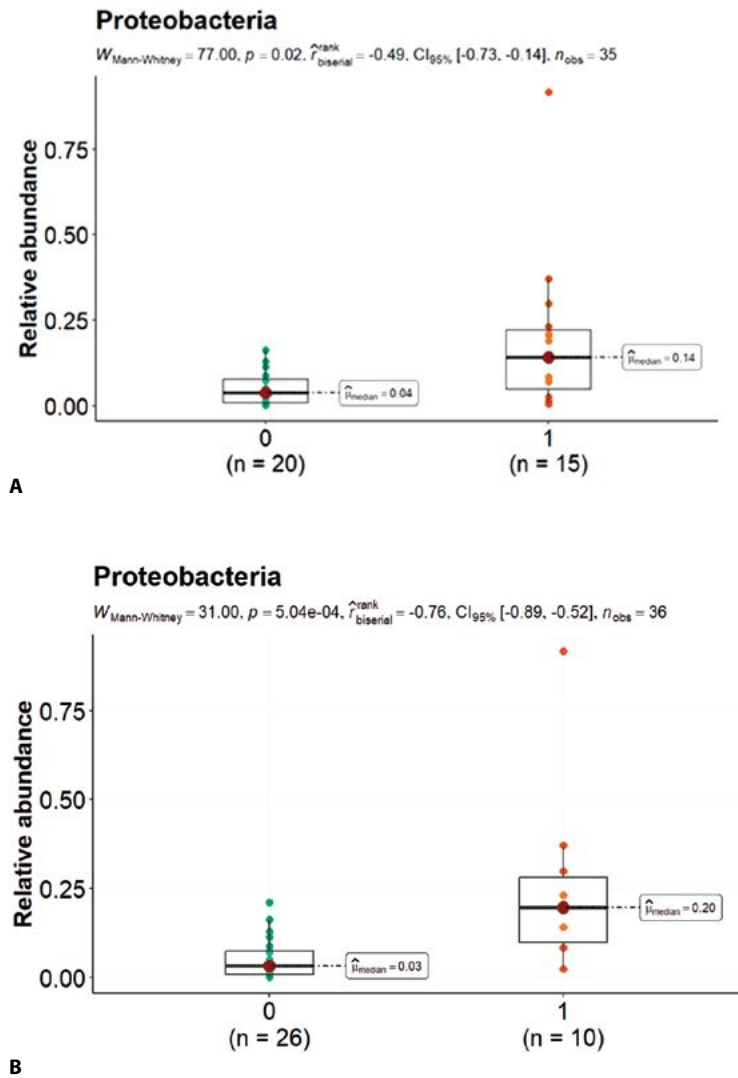


Рис. 1. График сравнения относительной представленности типа Proteobacteria в микробиоме кишечника пациентов после ТГСК в зависимости от развития ФН (А) и сепсиса (В)
Fig. 1. Graph comparing the relative representation of the Proteobacteria phylum in the gut microbiota of patients after HSCT depending on the development of FN (A) and sepsis (B)

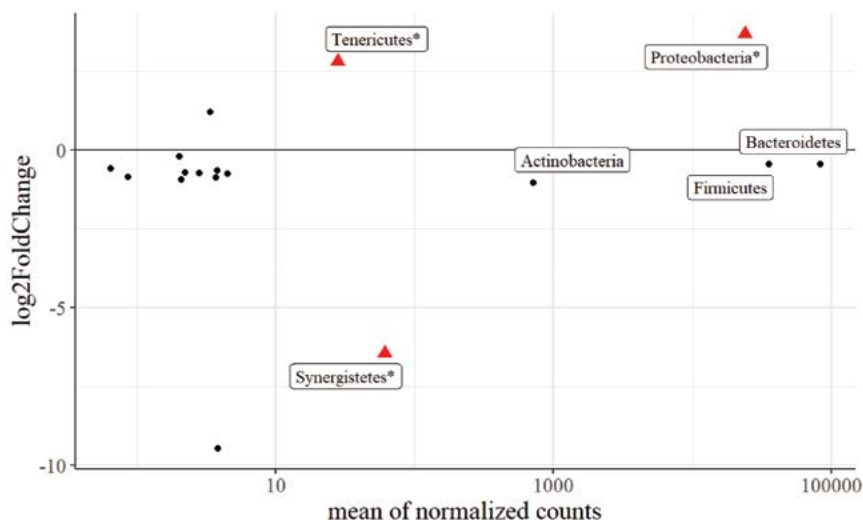


Рис. 2. График дифференциальной представленности типов бактерий в микробиоме кишечника после ТГСК в зависимости от развития инфекции кровотока
Fig. 2. Graph of differential representation of bacterial types in the gut microbiota after HSCT depending on the development of bloodstream infection

Наибольшее число таксонов, значимо влияющих на частоту развития инфекционных осложнений, было обнаружено на уровне родов бактерий. Частота развития фебрильной нейтропении и сепсиса у пациентов после ТГСК была значимо выше при более высокой представленности родов *Escherichia*, *Salmonella* и *Klebsiella*. В частности, род *Escherichia* у пациентов без ФН занимал 2-е место по числу прочтений с медианой представленности 0,11% [0,00; 0,6], а у пациентов с ФН уже 4-е место с медианой представленности 1,05% [0,09; 4,69]. Такая же картина наблюдалась и у родов *Salmonella*: 26-е место и медиана представленности 0,04% [0,00; 0,59] и 3-е место с медианой представленности 1,24% [0,25; 2,20], *Klebsiella*: 28-е место и медиана представленности 0,01% [0,00; 0,30] и 5-е место с медианой представленности 0,74% [0,09; 2,95].

В табл. 2 представлены медианные значения представленности различных таксонов бактерий в микробиоме кишечника пациентов.

В дальнейшем, анализируя состав микробиома кишечника пациентов с положительным посевом культуры крови на *Kl. pneumoniae*, как наиболее частый из выделенных возбудителей, кроме достоверного влияния типа *Proteobacteria* на частоту развития ИК, нами были получены данные о более частом развитии инфекции кровотока, вызванной *Kl. pneumoniae*, при большей плотности класса *Gamma proteobacteria*, семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Klebsiella* в образцах стула пациентов (табл. 3, рис. 3). Все указанные таксоны были более представлены, чем в предшествующем анализе, в частности медиана представленности рода *Klebsiella* составила 12,29% [6,26; 24,76] у пациентов с положительной культурой крови на *Kl. pneumoniae* против 6,26% [0,18; 18,52] для пациентов с любым выделенным возбудителем.

Таблица 2
Значение медианы представленности определенных таксонов бактерий в составе микробиома кишечника пациентов при ТГСК на различных сроках трансплантации в зависимости от развития некоторых инфекционных осложнений
Table 2
The median value of the representation of certain bacterial taxa in the gut microbiota of patients undergoing HSCT at different stages of transplantation, depending on the development of certain infectious complications

Срок забора образца стула	Taxa	Me без ФН	Me с ФН	Me без сепсиса	Me с сепсисом	Me без ИК	Me с ИК
До ТГСК	Enterococcaceae	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	–	–
	Enterococcus	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	–	–
	Staphylococcus	<0,01%	<0,01%	–	–	–	–
До приживления	Proteobacteria	3,77%*	14,19%*	3,24%*	19,68%*	4,58%*	15,75%*
	Gammaproteobacteria	0,32%*	10,8%*	0,52%*	14,38%*	2,01%	10,65%
	Enterobacterales	0,25%*	10,58%*	0,44%*	12,04%*	1,72%	10,61%
	Enterobacteriaceae	0,21%*	7,54%*	0,38%*	9,81%*	1,42%	7,87%
	Enterococcaceae	<0,1%	<0,1%	0,08%	1,62%	0,08%	1,75%
	Streptococcaceae	0,12%	0,42%	–	–	–	–
	Escherichia	0,11%*	1,05%*	0,16%*	1,89%*	0,3%	0,3%
	Salmonella	0,04%*	1,24%*	0,07%*	1,64%*	0,3%	0,74%
	Shigella	0%	0,06%	0,01%	0,15%	0,03%	0,03%
	Klebsiella	0,01%*	0,74%*	0,03%*	1,43%*	0,11%	6,26%
	Enterococcus	<0,1%	<0,1%	0,03%	2,29%	0,03%	2,26%
	Staphylococcus	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%
	Acinetobacter	–	–	<0,01%	<0,01%	–	–
	Streptococcus	0,12%	0,43%	–	–	–	–

Примечание: * подтверждение значимого влияния указанного таксона на инфекционный процесс 2 и более методами.

Таблица 3
Результаты моделей DESeq2, ZicoSeq и ANCOMBC при оценке влияния состава микробиоты кишечника после ТГСК на развитие инфекции кровотока, вызванной Kl. pneumoniae, на различных таксономических уровнях
Table 3
Results of DESeq2, ZicoSeq and ANCOMBC models assessing the influence of gut microbiota composition after HSCT on the development of bloodstream infection caused by Kl. pneumoniae at different taxonomic levels

DESeq2			
Taxa	log2FoldChange	p	p adj
Phylum Proteobacteria	4.0206	0.0017	0.0134
Class Gammaproteobacteria	4.2528	0.0043	0.0417
Family Enterobacteriaceae	5.3793	0.0011	0.0311
ZicoSeq			
Taxa	R2	p	p adj
Phylum Proteobacteria	0.2575	0.0006	0.0101
Family Enterobacteriaceae	0.2443	0.028	0.1004
Genus Klebsiella	0.3087	0.017	0.0578
ANCOMBC			
Taxa	Beta_LFC	p	p adj
Class Gammaproteobacteria	3.2769	0.0482	0.1239
Genus Klebsiella	4.0387	0.0070	0.0809

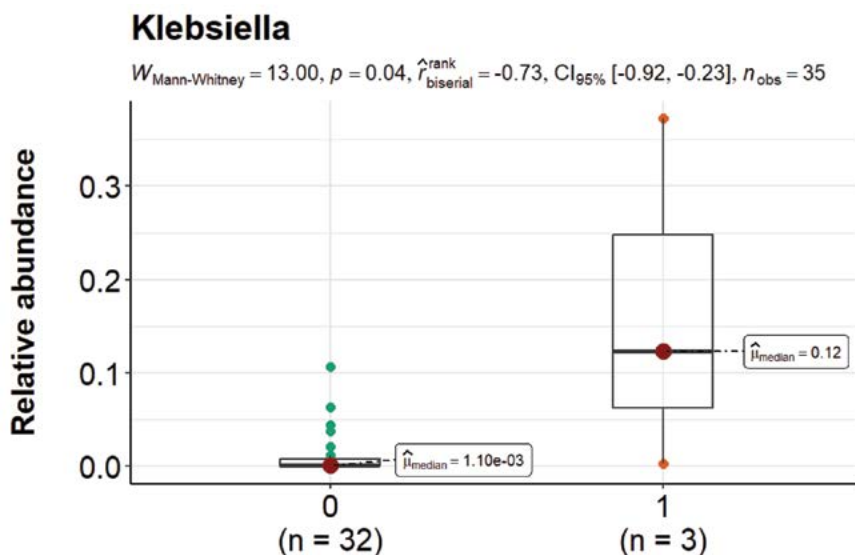


Рис. 3. График сравнения относительной представленности рода *Klebsiella* в микробиоме кишечника после ТГСК в зависимости от развития инфекции кровотока, вызванной *Kl. pneumoniae*

Fig. 3. Graph comparing the relative abundance of the genus *Klebsiella* in the gut microbiome after HSCT depending on the development of bloodstream infection caused by *Kl. pneumoniae*

Значимое влияние на частоту развития инфекционных осложнений у пациентов после ТГСК оказали исключительно грамотрицательные бактерии типа *Proteobacteria*, что соответствует распространенности возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с ОЗКТ, находящихся на лечении в гематологических стационарах ГУ «МНПЦ ХТиГ».

Состав микробиома кишечника и его биоразнообразие не оказывали значимого влияния на длительность гипертермии у пациентов с фебрильной нейтропенией, а также уровень провоспалительных маркеров (прокальцитонин / С-реактивный белок) у пациентов после аутологичной или аллогенной ТГСК.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения метагеномного секвенирования 16S рНК образцов стула пациентов после аутологичной и аллогенной ТГСК нарастание плотности грамотрицательных бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria*, нами было определено как независимый предиктор развития таких инфекционных осложнений, как фебрильная нейтропения и сепсис. Важно отметить, что более высокая плотность грамотрицательных бактерий была ассоциирована не только с доказанной инфекцией кровотока, что было ранее подтверждено Stoma et al. [25], вызванной бактериями того же рода, но и с инфекционными осложнениями без выделенного возбудителя, такими как сепсис и фебрильная нейтропения. В свою очередь представленность

бактерий типа *Proteobacteria* и других бактериальных таксонов не влияла на длительность лихорадки у пациентов с ФН, а также уровень провоспалительных маркеров в плазме пациентов. Наибольшая представленность рода *Klebsiella* в микробиоме кишечника была определена в образцах стула пациентов с развившейся впоследствии ИК и с положительной культурой крови на *Kl. pneumoniae*.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016; 22:505–514.
2. Sophie Hiermeier, Matthias Eyrich, Matthias Wölfl, Paul-Gerhardt Schlegel, Verena Wiegering. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0204914. Published online; 2018; Oct 16. doi: 10.1371/journal.pone.0204914.
3. Riad Amer et al. Epidemiology of early infections and predictors of mortality after autologous hematopoietic stem-cell transplantation among multiple myeloma, Hodgkin, and non-Hodgkin lymphoma: the first experience from Palestine. Published online; 2022; Sep 7. DOI: 10.1186/s12879-022-07709-4.
4. Jessica Gill et al. Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study. *Microorganisms*. 2023; 11(3):742.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e56–e93.
6. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Gribova E.O., Malchikova A.O., Korobova A.G., Frolova I.N., Savchenko V.G. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(1):9–15. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>.
7. Kazuhiro Horiba et al. Next-Generation Sequencing to Detect Pathogens in Pediatric Febrile Neutropenia: A Single-Center Retrospective Study of 112 Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov; 8(11):ofab223.
8. Stoma I. (2016) *Etiotropic therapy of bacterial infections in adult patients during hematopoietic stem cell transplantation* (PhD Thesis). Minsk, 12 p. (in Russian).
9. Jessie Signorelli et al. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2020 Apr; 22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225.
10. Jaffar A. Al-Tawfiq, Kareem Hinedi, Hanan Khairallah et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of Infection and Public Health*. 2019; 12(3):364–3664.
11. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:427–431.
12. Bothra M., Seth R., Kapil A., Dwivedi S.N., Bhatnagar S., Xess I. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J. Pediatr*. 2013; 80:297–302. DOI: 10.1007/s12098-012-0925-3.
13. Freifeld A., Pizzo P.A. The outpatient management of febrile neutropenic in cancer patients. *Oncology*. 1996; 10:599–616.
14. Leonard RCF, Miles D, Thomas R, on behalf of the UK Breast Cancer Neutropenia Audit Group (2003) Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89(11):2062–2068.
15. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995; 332:901–906. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
16. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, Garcia-Garre E, Martin P, Bosch A, Lluch A (2006) Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24(18): Abstract 668. DOI:10.1200/jco.2006.24.18_suppl.668.
17. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:545–553.
18. von Baum H, Sigge A, Bommer M, et al. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:891–894.
19. Jessie Signorelli et al. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2020; 22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225.
20. Lendina I., Stoma I., Iskrov I., Uss A., Karpov I., Vlasenkova S. Antibacterial therapy in patients with acute leukemia. *Healthcare*. 2015; 1:71–74. (in Russian)
21. Stoma I., Karpov I., Uss A., Milanovich N., Vlasenkova S. Empirical antibacterial therapy of infectious complications in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical. Infectology and parasitology*. 2014; 3:19–30. (in Russian)
22. Ubeda C., Taur Y., Jeng R.R., Equinda M.J., Son T., Samstein M., Viale A., Socci N.D., van den Brink M.R., Kamboj M., et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010; 120:4332–41.
23. Taur Y., Xavier J.B., Lipuma L., Ubeda C., Goldberg J, Gobourne A., Lee Y.J., Dubin K.A., Socci N.D., Viale A., et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2012; 55:905–14.
24. Matthew S. Kelly et al. Gut Colonization Preceding Mucosal Barrier Injury Bloodstream Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Nov; 25(11): 2274–2280.
25. Stoma I., Eric R. Littmann, Jonathan U. Peled, Sergio Giral, Marcel R.M. van den Brink, Eric G. Pamer, Ying Taur. Compositional Flux Within the Intestinal Microbiota and Risk for Bloodstream Infection With Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2021; 6; 73(11):e4627–e4635. doi: 10.1093/cid/ciaa068.
26. Harris B., Morjaria S.M., Littmann E.R., Geyer A.I., Stover D.E., Barker J.N., Giral S.A., Taur Y., Pamer E.G. Gut Microbiota Predict Pulmonary Infiltrates after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194:450–63.



27. Hana Hakim et al. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 15; 67(4):541–548.
28. Pultz N.J., Stiefel U., Subramanyan S., Helfand M.S., Donskey C.J. Mechanisms by which anaerobic microbiota inhibit the establishment in mice of intestinal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus*. *J Infect Dis*. 2005; 191:949–56.
29. Edmond M.B., Ober J.F., Weinbaum D.L., Pfaller M.A., Hwang T., Sanford M.D., Wenzel R.P. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:1126–33.
30. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315:801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
31. Stoma I., Karpov I., Iskrov I., Milanovich N., Uss A., Lendina I., Smolnikova V., Belyavskaya K., Vlasenkova S. Methods of medical prevention and treatment of infectious complications in adult oncohematological patients: instructions for use No. 028-0319. Ministry of Health of the Republic Belarus 04.25.2012. Minsk Scientific and practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Belarus. State medical University. 2019. 21 p
32. Andrews S. (2010). FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [Online]. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
33. Lu J., Breitwieser F.P., Thielen P., Salzberg S.L. Bracken: estimating species abundance in metagenomics data. *PeerJ Computer Science*. 2017; 3:e104. doi: 10.7717/peerj-cs.104



Дунаев И.А., Потапнёв М.П.✉, Максимович А.В., Гущина Л.М., Карпенко Ф.Н.
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Клинико-лабораторные показатели пациентов с COVID-19, получавших плазму иммунную анти-COVID-19, с различным исходом заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Потапнёв М.П.; сбор и обработка материала – Дунаев И.А., Потапнёв М.П., Максимович А.В., Гущина Л.М.; написание текста – Дунаев И.А., Карпенко Ф.Н.; редактирование – Потапнёв М.П., Карпенко Ф.Н.
Благодарности. Работа выполнена при содействии гранта 20220295 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: mpotapnev@yandex.by

Резюме

Проведен анализ клинических, функциональных и лабораторных показателей пациентов с COVID-19, получавших терапию плазмой иммунной анти-COVID-19 (ССР). Сравнение пациентов группы выздоровевших ($n=84$) и умерших ($n=27$) показало, что факторами риска смертельного исхода при проведении терапии являются: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин ($p=0,00027$), потребность в ИВЛ ($p=0,02$), повышенные уровни лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови до трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов периферической крови ($p=0,00027$) и уровня СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно). Сделан вывод о различии прогностически значимых клинико-лабораторных показателей у пациентов, выздоровевших или впоследствии умерших, при применении терапии с использованием ССР.

Ключевые слова: плазма иммунная анти-COVID-19, стационарная терапия COVID-19, выздоровевшие пациенты, умершие пациенты



Dunayeu I., Potapnev M., Maksimovich A., Hushchina L., Karpenko F.
Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical
Biotechnologies, Minsk, Belarus

Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19 Patients with Different Outcome, Treated with Convalescent Plasma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Potapnev M.; collection and processing of the material – Dunayeu I., Potapnev M., Maksimovich A., Hushchina L.; writing of the text – Dunayeu I., Karpenko F.; editing – Potapnev M., Karpenko F.

Gratitude. The work was carried out with the assistance of grant 20220295 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: mpotapnev@yandex.by

Abstract

The analysis of clinical, functional and laboratory parameters of patients with COVID-19 who received therapy with immune anti-COVID-19 plasma (CCP) was carried out. The comparison of groups the recovered ($n=84$) and deceased ($n=27$) patients showed that the risk factors for death were: age of patients over 65 years, the level of oxygen flow through nasal cannulas over 10 l/min ($p=0.00027$), need for mechanical ventilation ($p=0.02$), increased levels of leukocytes and neutrophils of peripheral blood before CCP transfusion ($p=0.0055$ and $p=0.0063$, respectively), increased levels of peripheral blood neutrophils ($p=0.00027$) and levels of ESR and C-reactive protein after CCP transfusion ($p=0.0045$ and $p=0.0001$, respectively). The conclusion was made for existence of discrepancy between prognostically significant clinical and laboratory parameters of patients with recovered or deceased outcome when used CCP in COVID-19 therapy.

Keywords: immune anti-COVID-19 plasma, COVID-19 inpatient therapy, recovered patients, deceased patients

■ ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – тяжелое инфекционное заболевание, характеризующееся пандемическим распространением (2020–2023 гг.) и вызванное коронавирусом типа 2 тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV 2). Для терапии COVID-19 были использованы различные лекарственные средства, включая противовирусные препараты, кортикостероиды, иммунопрепараты, антибиотики, антикоагулянты, а также плазма переболевших лиц (COVID-19 convalescent plasma, CCP) [1]. Использование CCP на ранних этапах заболевания оказалось эффективным средством лечения, хотя ее клиническая эффективность не всегда была доказана [2–6]. Тяжесть состояния, ранние сроки применения и наличие иммуносупрессии оказывали существенное влияние на результаты лечения COVID-19 с использованием CCP [1, 4–7]. При этом отмечено, что терапевтическое действие CCP связано не только с наличием противовирусных антител, но также

с эффектом цитокинов, естественных антител, противовирусных белков плазмы, факторов свертывания [6, 8]. Эффективная терапия с использованием ССР сопровождалась снижением гипоксии и потребности в ИВЛ [6], повышением количества лимфоцитов, снижением уровня С-реактивного белка [2, 9], температуры тела [5], уровня D-димеров [10], цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-лабораторные показатели, изменение которых связано с применением в качестве ССР «плазмы иммунной анти-COVID-19» в организациях здравоохранения у пациентов, находящихся на стационарном лечении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы истории болезни 111 пациентов с COVID-19, получавших стационарное лечение в учреждениях здравоохранения «Солигорская центральная районная больница» (УЗ «Солигорская ЦРБ»), УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» (УЗ «Витебская ОКИБ»), УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» (УЗ «Витебский ОКЦ»), Лиозненской центральной районной больнице, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Пациенты с COVID-19 были обследованы и получали лечение, включая плазму иммунную анти-COVID-19, в соответствии с рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ № 255 от 06.03.2020 в редакции приказа 430 от 13.04.2020). Плазму иммунную анти-COVID-19 получали все пациенты в дозе от 190 до 750 мл (1–3 дозы), заготовленную в государственном учреждении «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (ГУ РНПЦ ТИМБ). Сбор данных и анализ клинических данных пациентов, получавших плазму иммунную, осуществляли во исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» от 05.06.2020 г. № 615.

Лабораторные показатели крови оценивали при поступлении в больницу, за 2–3 дня до и через 5–7 дней после использования плазмы иммунной анти-COVID-19 в комплексе терапевтических средств для лечения COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Проанализированные данные представляли как сравнение значений исследованных показателей крови до и после проведения терапии с использованием плазмы иммунной анти-COVID-19.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Рассчитаны средние значения и ошибка средних значений вариационных рядов значений изученных показателей. Для количественной характеристики параметров использовали непараметрические методы с расчетом медианы, 95%-го минимального и максимального значения вариационного ряда. Для установления различий между двумя исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок, статистический уровень значимости $p < 0,05$. Сравнение групп пациентов с различным исходом заболевания проводили на основе корреляционного анализа с использованием критерия χ^2 Пирсона.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от исхода заболевания выделили 2 группы пациентов, получавших трансфузию плазмы иммунной анти-COVID-19 (ССР). Пациенты группы выздоровевших (n=84) имели хороший клинический ответ на применение ССР. Пациенты группы умерших (n=27) имели неблагоприятный исход, несмотря на проведенное лечение. По характеристикам соотношения женщин и мужчин, индекса массы тела, длительности амбулаторного этапа лечения, длительности заболевания, объема пораженной легочной ткани, частоты сопутствующих заболеваний эти группы пациентов достоверно не различались (табл. 1). Нахождение на искусственной вентиляции легких гораздо чаще наблюдалось в группе умерших по сравнению с группой выздоровевших пациентов ($\chi^2=22,1$; $p<0,0001$). Сопутствующие заболевания для пациентов группы выздоровевших: артериальная гипертензия (n=41), сахарный диабет (n=12), злокачественное новообразование (n=5). Сопутствующие заболевания для умерших пациентов: артериальная гипертензия (n=11), сахарный диабет (n=6), нарушения ритма и ХСН (n=4 и 3 соответственно), ТЭЛА (n=2).

Обе группы пациентов, получавших ССР, несколько различались по возрасту: пациенты группы выздоровевших – 59,9 года (31; 91), пациенты группы умерших были несколько старше – 67,5 года (38; 91) ($p>0,05$). Обе группы пациентов имели сопутствующие заболевания, которые усугубляли состояние пациентов на фоне COVID-19. На момент трансфузии ССР пациенты группы умерших находились в более тяжелом состоянии, о чем свидетельствует более высокая потребность в подаче кислорода – поток кислорода на момент трансфузии плазмы иммунной составил 13,6 (5–22) л/мин – и нахождение 37% пациентов этой группы на ИВЛ, у пациентов группы выздоровевших поток кислорода на момент трансфузии плазмы иммунной составил 10 (0–20) л/мин, что меньше, чем у пациентов группы умерших ($p<0,05$).

Все пациенты получали терапию, включающую длительное пребывание в позиции 15–24–36 часов подряд, гидратационно-инфузионную терапию, препараты

Таблица 1
Характеристика групп пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, получавших терапию плазмой иммунной анти-COVID-19

Table 1
Clinical characteristics of groups of patients with COVID-19-associated pneumonia, receiving therapy with plasma immune anti-COVID-19

Показатель	Пациенты с различным исходом заболевания	
	группа выздоровевших (n=84)	группа умерших (n=27)
Возраст, лет	59,9 года (31; 91)	67,5 года (38; 91)
Пол: м/ж	35/49	14/13
Индекс массы тела	32,8 (21,4–44,9)	33,32 (26,3–46,7)
Длительность амбулаторного этапа, дни	6,92 дня (1; 17)	6,85 дня (3; 17)
Длительность заболевания	26,01 (7–53)	22,1 (7–51)
Поражение легочной ткани, %	53% (10; 95)	51% (10; 95)
Поток O ₂ на момент трансфузии ССР, л/мин	10 л/мин (0; 20)	13,6 л/мин (5; 22)
ИВЛ, n, % пациентов	3/84 (3,57%)	10/27 (37%)

ремдесивира, ингибиторов ИЛ-6 по показаниям, профилактику и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС-синдрома, включая антиагрегантную терапию, антикоагуляционную терапию препаратами низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина по показаниям, препараты системных глюкокортикоидных гормонов – пациентам, нуждающимся в респираторной поддержке, интенсивная терапия – при острой дыхательной недостаточности. Антибактериальная терапия назначалась строго по показаниям. Плазма иммунная анти-COVID-19 (CCP) переливалась по утвержденным показаниям в дозе 1–3 гемоконтейнера (всего от 190 до 750 мл). Результаты мониторинга лабораторных показателей пациентов различных групп представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2
Изменение лабораторных показателей периферической крови у реципиентов плазмы иммунной анти-COVID-19 (группа выздоровевших пациентов)
Table 2
Dynamic changes of laboratory parameters in recipients of plasma immune anti-COVID-19 (group of recovered patients)

Показатель	Значение показателей				T-test Wilcoxon
	до переливания ССР		после переливания ССР		
	п	Медиана (доверительный интервал)	п	Медиана (доверительный интервал)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	36	7,59 (1,3–18,3)	36	9,58 (3–19)	0,0155
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	36	0,9 (0,1–2,7)	36	2,16 (0,35–4,3)	0,0026
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	36	6,15 (0,4–14)	36	6,89 (1,8–17,8)	0,383
СОЭ, мм/час	36	38,05 (10–71)	35	24 (2–64)	0,0018
С-реактивный белок, мг/дл	32	54,9 (6–139)	34	9,47 (0–63)	0,00004
Д-димеры, мкг/мл	24	750 (93–3657)	18	934 (220–4067)	0,326

Таблица 3
Изменение лабораторных показателей периферической крови у реципиентов плазмы иммунной, анти-COVID-19 (группа умерших пациентов)
Table 2
Dynamic changes of laboratory parameters in recipients of plasma immune anti-COVID-19 (group of deceased patients)

Показатель	Значение показателей				T-test Wilcoxon
	до переливания ССР		До переливания ССР		
	п	Медиана (доверительный интервал)	п	Медиана (доверительный интервал)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	27	11,46 (0,6–25,2)	27	18,04 (0,4–37,8)	0,0014
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	27	0,92 (0,2–2,2)	25	0,76 (0,1–1,8)	0,064
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	27	9,53 (0,2–23,3)	25	16,04 (0,3–35,1)	0,0006
СОЭ, мм/час	26	38,8 (11–76)	23	57,6 (10–62)	0,0045
С-реактивный белок, мг/дл	24	61,8 (0–188)	21	74,93 (0–240)	0,0001
Прокальцитонин, нг/мл	5	0,64 (0,09–1,52)	3	7,64 (0,1–11,9)	0,087
Д-димеры, мкг/мл	20	1949,5 (130–10310)	17	2194 (222–8938)	0,86



Как видно из табл. 2, лабораторные показатели были оценены в динамике только у части пациентов, впоследствии выздоровевших. Как видно из представленных данных, уровень лейкоцитов и особенно лимфоцитов возрастал после переливания ССР, а показателей СОЭ и С-реактивного белка – снижался. Уровень нейтрофилов и Д-димеров практически не изменялся при переливании ССР. В отличие от этих данных, у пациентов группы умерших (табл. 3) при применении ССР уровень лейкоцитов, в том числе нейтрофилов периферической крови, значительно возрастал, лимфоцитов – имел тенденцию к снижению. Значения показателей СОЭ и С-реактивного белка возрастали, прокальцитонина – имели тенденцию к увеличению. Уровень Д-димеров – без изменения.

Таблица 4

Расчет прогностической значимости (гамма-корреляции) клинических и показателей периферической крови пациентов с COVID-19 – реципиентов плазмы иммунной анти-COVID-19
Table 4

Calculation of the prognostic significance (gamma correlation) of clinical and peripheral blood parameters of patients with COVID-19 – recipients of plasma immune anti-COVID-19

Показатель гамма-корреляции клинических и лабораторных показателей при использовании плазмы иммунной анти-COVID-19.				
Группа умершие/выздоровевшие, суммарно $p < 0,05$				
Состояние при поступлении на стационарное лечение	Valid №	Gamma	Z-level	P-level
Пол: м/ж	63	0,257143	1,49541	0,134807
% поражения легких	44	-0,051685	-0,33890	0,734685
Тяжесть состояния до трансфузии СЗП анти-COVID-19	63	0,633803	3,94076	0,000081
% SaO ₂ до трансфузии СЗП анти-COVID-19	63	0,368071	2,90418	0,003682
Частота дыхания в мин.	63	-0,020859	-0,15545	0,876470
Частота сердечных сокращения в мин.	63	-0,209607	-1,66076	0,096762
Спонтанное дыхание / ИВЛ	63	-0,907357	-5,17309	0,000000
FIO ₂ %	11	0,400000	0,77372	0,439098
O ₂ , L/min	52	-0,728745	-4,66039	0,000003
До переливания плазмы иммунной				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	63	-0,406797	-3,32682	0,000878
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	63	-0,403109	-3,28389	0,001024
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	63	0,058442	0,46508	0,641877
СОЭ, мм/час	62	-0,011970	-0,09576	0,923714
С-реактивный белок, мг/дл	55	-0,089189	-0,67966	0,496720
Прокальцитонин, нг/мл	10	-0,166667	-0,48542	0,627376
Д-димеры, мкг/мл	44	-0,250000	-1,70659	0,087898
После переливания плазмы иммунной				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	63	-0,657732	-5,37345	0,000000
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	61	-0,743590	-5,94307	0,000000
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	61	0,829405	6,63785	0,000000
СОЭ, мм/час	55	-0,616595	-3,41574	0,000636
С-реактивный белок, мг/дл	58	-0,443325	-4,58707	0,000004
Прокальцитонин, нг/мл	5	-0,666667	-1,26491	0,205903
Д-димеры, мкг/мл	35	-0,352941	-2,14052	0,032313

Результаты расчета прогностической значимости исследованных показателей представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, наиболее значимыми для групп пациентов оказались различия показателей периферической крови групп пациентов после проведения иммунотерапии с использованием ССР. Изменение уровней лейкоцитов периферической крови пациентов до и после применения плазмы иммунной коррелировало с изменением уровня нейтрофилов ($n=43$, $\chi^2=0,866$; $p<0,0001$) и изменением уровня Д-димеров ($n=24$, $\chi^2=0,5225$; $p<0,001$).

Пациенты группы умерших были тяжелее на основании описания статуса соматического состояния накануне переливания ССР. Насыщение кислородом периферической крови пациентов группы умерших было достоверно ниже (91% против 93,2% у пациентов группы выздоровевших). Кислородная зависимость также была достоверно выше в группе умерших, O_2 -поток – 14 л/мин против 9 л/мин в группе выздоровевших. Процент поражения легких по данным компьютерной томографии не выявил достоверных различий между группами ($\gamma=0,051685$, $p=0,734$).

На основании приведенных данных факторами риска при проведении терапии с использованием ССР признаны: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин, $p=0,00027$, спонтанное дыхание / ИВЛ ($p=0,02$), где механическая вентиляция является дополнительным фактором риска; повышенный уровень лейкоцитов и нейтрофилов до трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов после трансфузии ССР ($p=0,00027$), возрастание уровней СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно).

Дополнительно показано, что применение ССР у пациентов с благоприятным исходом заболевания привело к тому, что в 2,08 раза возросло количество пациентов с нормальным уровнем лимфоцитов (13/36 до и 27/36 после применения ССР, $p=0,0009$), в то время как в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания – уменьшилось в 1,2 раза (11/27 до и 8/24 после применения ССР, $p=0,51$). Количество пациентов с нормальным значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в группе выздоровевших возросло в 2,33 раза (с 6/36 до и 14/36 после применения ССР, $p=0,035$), в группе умерших – сохранилось на том же уровне (3/27 до и 2/26 после применения ССР, $p=0,67$). Количество пациентов с нормальными значениями СОЭ в группе выздоровевших возросло в 3 раза (3/36 до и 9/35 после применения ССР, $p=0,051$), в группе умерших – не изменилось (2/26 до и 1/23 после применения ССР, $p=0,63$).

Проведенное исследование с использованием нескольких адекватных методов мониторинга клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-19, получавших терапию с использованием плазмы иммунной анти-COVID-19 (ССР), позволило определить значимость различных лабораторных и клинических показателей при терапии с использованием ССР. Полученные данные свидетельствуют о том, что трансфузии ССР наиболее эффективны в условиях отсутствия у пациентов явлений цитокинового шторма и признаков тяжелой мультиорганной недостаточности. Переливание ССР следует рассматривать как актуальное для пациентов с COVID-19, имеющих иммунодефицитные состояния, в том числе у пациентов на фоне полихимиотерапии злокачественного новообразования [1, 3, 5, 7].



■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска смертельного исхода при проведении терапии плазмой иммунной являются: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин ($p=0,00027$), спонтанное дыхание / потребность в ИВЛ ($p=0,02$), повышенный уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови до начала трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов периферической крови после ($p=0,00027$), возрастание уровня СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно).
2. Применение плазмы иммунной у пациентов с благоприятным исходом заболевания привело к тому, что в 2,08 раза возросло количество пациентов с нормальным уровнем лимфоцитов ($p=0,0009$), в то время как в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания – не изменилось ($p=0,51$). Количество пациентов с нормальным значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в группе выздоровевших возросло в 2,33 раза ($p=0,035$), в группе умерших – не изменилось ($p=0,67$). Количество пациентов с нормальными значениями СОЭ в группе выздоровевших возросло в 3 раза ($p=0,051$), в группе умерших – не изменилось ($p=0,63$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kandula U.R., Tuji T.S., Gudeta D.B., et al. Effectiveness of COVID-19 convalescent plasma (CCP) during the pandemic era: A literature review. *J. Blood Med.* 2023;14:159–187. <https://doi.org/10.2147/JBM.S397722>
2. Duan K., Liu B., Li C., et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020;117(17):9490–9496. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004168117
3. Eichler O.V., Golosova S.A., Kluyeva E.A., et al. Best practices for collection of pathogen reduced plasma containing SARS-CoV-2 coronavirus antibodies and its use for COVID-19 therapy. *Transfuziologiya.* 2021;23(1):49–59.
4. Chowdhry M., Hussain M., Singh P., et al. Convalescent plasma – An insight into a novel treatment of covid-19 ICU patients. *Transf. Apheres. Science.* 2022;61:103497 <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103497>
5. Ljungquist O., Lundgren M., Iliachenko E., et al. Convalescent plasma treatment in severely immunosuppressed patients hospitalized with COVID-19: an observational study of 28 cases. *Infectious Diseases.* 2022;54(4):283–291. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.2013528>
6. Bandopadhyay P., D'Rozario R., Lahiri A., et al. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. *J. Infect. Diseases.* 2021;224:565. DOI: 10.1093/infdis/jiab010
7. Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Bulanov A.Yu. Efficiency and safety of convalescent plasma therapy in patient with COVID-19: a systematic review. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I.-Saltanova.* 2022;2:108–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-108-120>
8. Royas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M., et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Reviews.* 2020;19:102554. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
9. Pouladzadeh M., Safdarian M., Eshghi P., et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19 related cytokine storm. *Intern. Emerg. Med.* 2021;16:2181–2191. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02734-8>
10. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., et al.; the CP-COVID-19 group. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *J. Autoimmunity.* 2021;118:102598. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102598>



Гольдинберг Б.М.¹✉, Польшко В.Л.², Михненко О.А.²

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Барановичская городская станция переливания крови учреждения здравоохранения «Барановичская центральная поликлиника», Барановичи, Беларусь

Особенности распределения и трансфузионная значимость эритроцитарных групп крови по системам ABO, Rh, Kell у населения Барановичского района Беларуси

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Гольдинберг Б.М.; сбор и обработка материала – Польшко В.Л., Михненко О.А.; анализ и интерпретация данных – все авторы; подготовка рукописи – все авторы; окончательное одобрение рукописи – Гольдинберг Б.М.

Подана: 25.01.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: 6gkb-trfz@mcct.by

Резюме

Цель исследования. Изучение особенностей распределения эритроцитарных групп крови по системам ABO, Rh, Kell в популяции Барановичского района Беларуси.

Материалы и методы. Материалом исследования стали 7250 образцов крови первичных доноров Барановичской городской станции переливания крови. В работе использованы серологические методы исследования антигенов эритроцитов. Применены популяционные и статистические методы анализа полученных данных.

Результаты и обсуждение. Впервые в популяции Барановичского района проведено исследование распределения эритроцитарных групп крови по системам ABO, Rh и Kell. Население, проживающее на изучаемой территории, преимущественно относится к белорусскому этносу.

Установлено, что самыми распространенными группами крови являются O(I) и A(II) – соответственно 37,03 и 34,03%. Группа крови B(III) встречается у 19,7% человек и AB(IV) – у 9,1%. Среди лиц с группой крови A(II) в 0,12% случаев встречаются подгруппы с разновидностью A1α2 – у 0,12%, A2α1 – у 0,20%, A3 – у 0,16%. Среди лиц с группой крови AB(IV) установлена в 9,32% случаев подгруппа A2Bα1.

Особенностями распределения эритроцитарных групп крови по системе Rh являются высокая частота встречаемости RhD-отрицательной принадлежности (20,44%) и принципиально значимый для донорства фенотип cde (18,39%), а также низкий удельный вес распределения антигена Rhc ($38,50 \pm 1,40\%$) по сравнению с литературными данными (81,5%). Антиген D категории VI наблюдался с частотой 0,01%.

Частота встречаемости антигенов C^w системы Rh и K системы Kell близка к трансграничным популяциям.

Заключение. Исследование распределения эритроцитарных групп крови на региональном уровне позволяет создать оптимальные резервы эритроцитных компонентов



крови и проводить пациентам подбор по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов.

Ключевые слова: популяция, группа крови, эритроциты, антигены, аллели, фенотип, трансфузионная помощь

Gol'dinberg B.¹, Polyko V.², Mikhniionok O.²

¹ The 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Baranovichi City Blood Transfusion Station of the Healthcare Institution Baranovichi Central Polyclinic, Baranovichi, Belarus

Features of Distribution and Transfusion Significance of Erythrocyte Blood Groups according to ABO, Rh, Kell Systems in the Population of the Baranovichi Region of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Gol'dinberg B.; the collection and the processing of material – Polyko V., Mikhniionok O.; the analysis and the interpretation of the data – all authors; the preparation of the manuscript – all authors; the final approval of the manuscript – Gol'dinberg B.

Submitted: 25.01.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: 6gkb-trfz@mcct.by

Abstract

Purpose. To study the peculiarities of the distribution of erythrocyte blood groups according to the ABO, Rh, and Kell systems in the population of the Baranovichi region of Belarus.

Materials and methods. The material of the study was 7250 blood samples from primary donors of the Baranovichi city blood transfusion station. Serological methods for the study of erythrocyte antigens were used. Population and statistical methods of analyzing the obtained data were applied.

Results and discussion. For the first time in the population of the Baranovichi region a study was conducted on the distribution of erythrocyte blood groups according to the ABO, Rh и Kell systems. The population living in the studied territory mainly belongs to the Belarusian ethnic group.

It was found that the most common blood groups are O(I) and A(II) – 37.03 and 34.03% respectively. Blood group B(III) occurs in 19.7% of people and AB(IV) – in 9.1%. Among people with blood group A(II) in 0.12% of cases, a subgroup with the variety A1a2 occurs – in 0.12%, A2a1 – in 0.20%, A3 – in 0.16%. Among people with blood type AB(IV) the A2Ba1 subgroup was established in 9.32% of cases.

The peculiarities of the distribution of erythrocyte blood groups according to the Rh system are the high incidence of RhD-negative affiliation (20.44%) and the fundamentally significant cde phenotype for donation (18.39%), as well as the low specific gravity of the Rhc antigen distribution ($38.50 \pm 1.40\%$) compared with the literature data (81.5%). Antigen D of category VI was observed with a frequency of 0.01%.

The frequency of occurrence of antigens of the C^w of the Rh system and K of the Kell system is close to cross-border populations.

Conclusion. The study of the distribution of erythrocyte blood groups at the regional level makes it possible to create optimal reserves of erythrocyte blood components and to select patients according to transfusion-dangerous antigens of erythrocytes.

Keywords: population, blood type, erythrocytes, antigens, alleles, phenotype, transfusion assistance

■ ВВЕДЕНИЕ

До 1939 г. в городе Барановичи доля поляков составляла 42,39% от общего числа жителей, белорусов – 6,95%, евреев – 49,62%, других национальностей – 1,04%. После присоединения к Советскому Союзу в 1940 г. несколько тысяч жителей были депортированы в Сибирь и Казахстан. В годы Великой Отечественной войны нацистскими оккупантами было создано Барановичское гетто, куда согнали около 30 000 евреев, уничтоженных в 1942 г. В послевоенные годы население города Барановичи стало прирастать за счет местного сельского населения. В настоящее время белорусы составляют 82,2% от общего числа жителей, 9,7% – русские, 2,5% – поляки, 1,6% – украинцы, 4,0% – другие национальности [23].

Национальный состав Беларуси на протяжении последнего десятилетия продолжает изменяться: увеличивается доля украинцев и узбеков, снижается доля поляков и русских, что связано с отрицательным демографическим балансом и увеличением доли наиболее динамично развивающихся миграционных групп (табл. 1).

В работах по антропологии отмечается, что на территории современной Беларуси славяне ассимилировали автохтонных балтов и таким образом сформировался прагенофонд современного белорусского этноса. К генофонду белорусов присоединяются коренные жители Псковщины, Новгородчины, Смоленщины, Брянщины, Виленщины, Латгалии и Украинского Полесья [2, 14, 24].

Сельское население Беларуси по фенотипам полностью соответствует его географическому положению на европейском пространстве и близко к популяциям

Таблица 1
Динамика национального состава Беларуси (%) [19]
Table 1
Dynamics of the national composition in Belarus (%) [19]

Национальность	Годы	
	2010	2023
Белорусы	82,5	82,9
Русские	8,3	6,7
Украинцы	2,9	4,5
Поляки	5,8	4,4
Узбеки	0,5	1,5
Всего	100	100



Центральной и Восточной Европы. Массовое переселение сельских жителей в послевоенное время в город Барановичи существенно отразилось на его генофонде.

В белорусском этносе преимущественно большинство генетических и морфологических признаков по их средневзвешенным величинам имеют одинаковый вектор изменчивости намного чаще с юга на север, чем с запада на восток. При суммарном сравнении локальных популяций по совокупности всех изученных систем с помощью обобщенного биологического разнообразия выделяются три генетико-антропологических комплекса признаков и концентраций генов на территории Беларуси (Придвинье, Центральная Беларусь и Полесье), что трактуется как результат не только экологической зависимости, но и межэтнического воздействия древних пластов автохтонного населения Беларуси [24].

Поскольку генотипирование населения в Барановичском районе не проводилось ранее, можно воспользоваться литературными данными, свидетельствующими о том, что современные белорусы антропологически близки к украинцам, русским Центральной и Северо-Западной России, литовцам, латышам, полякам, особенно к литовцам, а белорусы-полешуки – к украинцам.

Термин «группа крови» характеризует системы эритроцитарных антигенов, контролируемых определенными локусами, содержащими различное количество аллельных генов, таких, например, как А, В и О в системе АВО. Термин «тип крови» отражает ее антигенный фенотип (полный антигенный «портрет», или антигенный профиль) – совокупность всех групповых антигенных характеристик крови, серологическое выражение всего комплекса наследуемых генов группы крови.

Для планирования потребностей учреждения здравоохранения зоны ответственности в компонентах крови важно знать распределение в популяции трансфузионно значимых групп крови.

Актуальность темы настоящего исследования заключается во внедрении с 2023 г. в клиничко-диагностических лабораториях учреждений здравоохранения фенотипирования пациентов по группам крови систем АВО, Rh и Kell [22].

Распределение эритроцитарных антигенов изучалось в различных популяциях мира, в том числе и в Беларуси [4–6, 8–10, 12, 16, 20, 26, 27].

Вместе с тем исследований, касающихся распределения эритроцитарных групп крови населения Барановичского района, в котором компактно проживает население белорусской национальности, ранее не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей распределения эритроцитарных групп крови в популяции Барановичского района Беларуси.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования стали 7250 образцов крови первичных доноров Барановичской городской станции переливания крови (ГСПК). В работе использованы серологические методы исследования антигенов эритроцитов с применением иммуногематологических диагностикумов государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (Беларусь) и гелевых диагностических карт DiaMed (Швейцария) по 3 направлениям: группам крови по системе АВО; фенотипам системы Rh; антигену К системы Kell.

Применен популяционный метод простой случайной выборки первичных доноров, состоящих на учете в Барановичской ГСПК, с определением репрезентативной выборки ($n=7250$). Репрезентативность выборки (n) определили по формуле.

Среднюю ошибку бесповторной выборки определяли по формуле:

$$\Delta_x = \pm \sqrt{\frac{\sigma^2}{n} \left(1 - \frac{n}{N}\right)},$$

где n – численность выборочной совокупности; N – численность генеральной совокупности; 1 – дисперсия признака; σ^2 – критерий кратности ошибки; t – статистика Стьюдента.

Вычисление частоты генов системы ABO проводили по формулам, предложенным F. Bernstein для 3-аллельных генетических систем. Частоту генов O, A и B принято обозначать буквами r , p и q соответственно и определять их частоту по формулам:

$$\sqrt{O}; p=1-\sqrt{A+O}; q=1-\sqrt{B+O}.$$

На основании применяемого закона Харди – Вайнберга определили взаимосвязь в Барановичском районе между частотами аллелей и равновесными частотами генотипов генов, определяющих группу крови по системе ABO.

Частоту генов и гаплотипов системы Rh рассчитывали, используя следующие формулы:

$$D=1-\sqrt{dd}; C=1-\sqrt{cc}; E=1-\sqrt{ee}; c=1-\sqrt{CC}; e=1-\sqrt{EE}; cde=\sqrt{ccdee}; Cde=Ccdee/2cde; cdE=ccdEe/2cde; cDe=ccDee/2cde; cDE=\sqrt{(ccDEE+cdE^2)} - cdE; CDe=\sqrt{(CCDee+Cde^2)} - Cde; CDE=CCDEe/2(CDe+cde).$$

Частоту аллелей RHD, d и K вычисляли следующим образом:

$$q=\sqrt{n_{aa}}/N; p=1-q,$$

где n_{aa} – число лиц, гомозиготных по dd , kk ; N – объем выборки.

При подсчете частоты антигенов и генов учитывали ошибку по формуле:

$$M=\sqrt{P(100-P)/n},$$

где P – частота антигена (%), количество обследованных в выборке (В.Ю. Урбах, 1975).

Запас крови, обеспечивающий трансфузию эритроцитов, идентичных по 8 трансфузионно значимым антигенам (A, B, D, C, c, E, e, K), рассчитывают по формуле:

$$D=dM_i+3\sqrt{dM_i},$$

где D – количество доз эритроцитарных компонентов крови; d – расход на одного реципиента в месяц; M – число пациентов с конкретным фенотипом в месяц; i – поправочный коэффициент с учетом вероятности совместимости.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Правомерность экстраполяции исследования на популяцию нами установлена проведенной валидацией: выборка объемом $n=7250$ из генеральной совокупности имеет одинаковую вероятность быть выбранной – $p=0,95$.

В зоне ответственности Барановичской ГСПК на 01 января 2023 г. проживало 222 202 человека, в том числе в городе Барановичи – 172 150 человек, в Барановичском районе – 27 664 и Ляховичском – 22 388.

Самыми распространенными группами крови в Барановичском районе являются O(I) и A(II) – $37,03\pm0,84$ и $34,03\pm0,77\%$ соответственно. Группа крови B(III) встречается у $19,7\pm0,45\%$ человек и AB(IV) – у $9,1\pm0,21\%$ (рис. 1).

Если определить удельный вес подтипов группы крови A(II) в самой ее когорте, то получим следующее распределение: A1 – 93,92%, в том числе A1 α 2 – 0,13%; A2 – 5,92%, в том числе A2 α 1 – 0,20%; A3 – 0,17%. В отношении распределения подгрупп AB их удельный вес составляет: A1B – 86,77%, в том числе A1 α 2B не обнаружена; A2B – 13,23%, в том числе A2 α 1B – 9,32% (табл. 2).

Белорусская гемопопуляция сравнима с прибалтийской. У первых несколько больше представителей O(I) группы, у вторых – A(II). Так, у белорусов – 32,3 и 30,6%, у латышей – 36,0 и 37,0% соответственно [2, 15, 20].

Антигены группы крови по системе ABO определяются 1 локусом с 3 аллелями. Расчет концентрации аллелей системы ABO в Барановичском районе (рис. 2) дал высокий показатель распространения аллеля r ($0,518\pm0,05$). Концентрация аллеля p составляет $0,274\pm0,05$ и концентрация аллеля q – $0,208\pm0,04$.

По литературным данным, распределение частоты аллеля O в популяциях коренного населения Беларуси составляет $0,55\pm0,05$ (r), аллеля A – $0,28\pm0,05$ (p) и аллеля B – $0,17\pm0,04$ (q) [1].

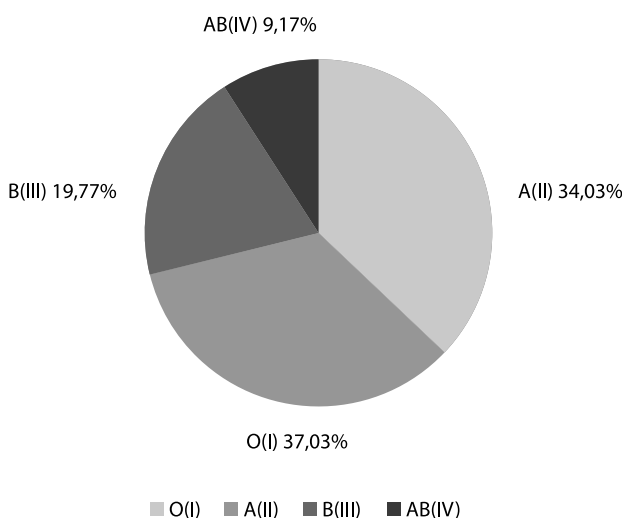


Рис. 1. Распределение групп крови по системе ABO в Барановичском районе
Fig. 1. Distribution of blood groups according to the ABO system in the Baranovichi region

Таблица 2
Распределение групп крови по системе ABO среди первичных доноров Барановичской ГСПК
Table 2
Distribution of blood groups according to the ABO system among primary donors of the Baranovichi CBTS

Группа	Подгруппа	Экстраагглютинины	Распространенность		
			Барановичский район		Беларусь [4]
			абс. числа	%	%
O(I)	–	–	2685±61	37,03±0,84	32,3
A(II) всего	–	–	2467±56	34,03±0,77	30,6
в том числе	A1	α2	2317±53	31,96±	24,9
			3±0,01	0,04±	0,01
	α2		146±3	2,01±	5,7
		α1	5±0,1	0,07±	15,3
	A3		4±0,1	0,06±	0,22
B(III)			1433±32	19,77±0,45	15,3
AB(IV) всего			665±15	9,17±0,21	6,80
в том числе	A1B		577±	86,77±	87,80
		α2	–	0	1,8
	A2B		88±	1,20±	12,20
		α1	62±	0,86±	14,02
Всего			7250	100	100

Более чем у 600 000 доноров юго-западных регионов Германии частоты аллелей среди обследованных образцов крови по системе ABO составили: O – 0,640 (r), A – 0,279 (p), B – 0,081(q) [28].
Данные частоты гомологичных вариантов генов, ответственных за определение групп крови, отражают генетическую структуру населения под воздействием объективных факторов на протяжении определенного исторического периода.

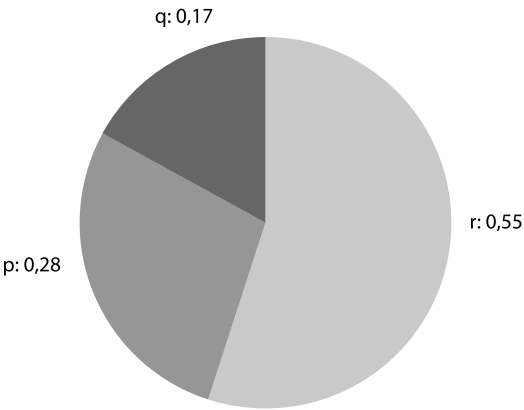


Рис. 2. Частоты концентраций аллелей системы ABO в Барановичском районе
Fig. 2. Frequencies of concentration of alleles of the ABO system in the Baranovichi region



Особенностью системы ABO является присутствие на поверхности эритроцитов антигенов, контролируемых одновременно из 3 возможных 2 аллелями. При этом аллели А и В наследуются как кодоминантные, а аллель О – как рецессивный признак.

Специфичность антигенов системы ABO определяется концевыми углеводами, добавленными аллелями к субстрату Н ферментативным путем (гликозилтрансферазой). Так, аллель А кодирует N-ацетилгалактозамин, который при добавлении к субстанции Н создает антиген А. Аллель В кодирует гликозилтрансферазу, преимущественно опознающую сахар D-галактозу, которая при соединении с субстратом Н создает антиген В. Третья аллель О кодирует мутантную версию трансферазы, не обладающую активностью воздействия на субстрат Н.

Множественный аллелизм усиливает комбинативную изменчивость, особенно генотипическую. Связь между частотами аллелей и равновесными частотами генотипов генов, определяющих группу крови по системе ABO, нами установлена с применением закона Харди – Вайнберга с учетом ошибки расчета (М) по Ф.Ю. Ульбаху (табл. 3).

Частота распределения антигенов и фенотипов системы Rh населения Барановичского района в сравнении со Смоленской областью представлена в табл. 4.

Нами установлено, что встречаемость антигена RhD ($79,56 \pm 2,94\%$) и антигена Rhc ($50,88 \pm 1,85\%$) отличается от литературных данных (82,2 и 81,5% соответственно) [12, 15, 18].

Среди RhD-положительных лиц вследствие точечной мутации гена RHD на мембране эритроцитов снижается экспрессия антигена D с проявлением фенотипа D^{weak} (от англ. weak – слабый), который встречается с частотой 0,15%. В настоящее время описано 84 типа антигена D^{weak} . Кровь лиц с фенотипом D^{weak} относится к D-положительной, им переливаются RhD-положительные эритроциты [16].

Частичный (парциальный, вариантный) антиген D ($D_{partial}$) отличается от антигена D отсутствием одного или нескольких из известных 36 эпитопов, определяемых в гелевой технологии. При этом количество D-протеинов в мембране эритроцитов остается таким же, как у лиц с нормальным антигеном D [16].

У реципиентов $D_{partial}$ возможно образование антител против недостающих эпитопов антигена D при переливании им D-положительной крови или во время беременности. В связи с этим реципиенты фенотипа $D_{partial}$ считаются D-отрицательными, а доноры – D-положительными. Некоторые антигены $D_{partial}$ являются результатом

Таблица 3
Взаимосвязь в Барановичском районе между частотами аллелей и равновесными частотами генотипов генов, определяющих группу крови по системе ABO

Table 3
The interrelationship in Baranovichi region between the frequencies of alleles and the equilibrium frequencies of the genotypes of genes that determine the blood group according to the ABO system

Группа крови	Расчетная формула по аллелям	Частота связи аллелей с генотипом
O(I)	r^2	0,2704 (M=0,57)
A(II)	p^2+2pr	0,359 (M=0,56)
B(III)	q^2+2qr	0,255 (M=0,47)
AB(IV)	$2pq$	0,284 (M=0,39)

Таблица 4
Частота распределения антигенов и фенотипов системы Rh населения Барановичского района в сравнении со Смоленской областью
Table 4
Frequency of distribution of antigens and phenotypes of the Rh system of the population in Baranovichi region in comparison with Smolensk region

Антигены и фенотипы системы Rh	Распределение (%)		
	Барановичский район, n=7250		Смоленская область [18], n=9997
	абс. числа	%	
D	5768±130	79,56±2,94	82,2
C	4459±101	61,50±2,29	63,1
c	2791±63	38,50±1,40	81,5
E	1863±42	25,70±0,95	29,0
e	7175±163	98,97±3,70	98,0
CcDee	2239±51	30,88±0,7	34,4
CCDee	1284±29	17,71±0,10	16,1
CcDEe	765±17	10,55±0,01	12,3
ccDEe	964±22	13,30±0,50	14,3
CCDEe	38±1	0,52±0,01	0
ccDEE	74±1	1,02±0,02	1,2
ccDee	403±9	5,56±0,13	3,9
CcDEE	1	0,01	0
CCDEE	–	0	0
ccdee	1333±30	18,39±4,17	16,3
Ccdee	128±2	1,77±0,04	1,2
CCdee	–	0	0,1
ccdEe	17±0,39	0,23	0,2
ccDEE	–	0	0
CcdEe	4±0,09	0,06	0
CCdEe	–	0	0
CcdEE	–	0	0
CCdEe	–	0	0

точечных мутаций в гене RHD, другие возникают вследствие гибридизации генов RHD и RHCE.

Вариант антигена D_{partial}^{VI} – D^{VI} выявляется чаще других: у 0,01–0,1% жителей Европы и 1,0–1,7% афроамериканцев. В Барановичском районе антиген D категории VI установлен с частотой 0,01%.

Вариант D^{VI} для переливания крови и при беременности имеет существенное значение, поскольку за счет «бедности» эпитопов схож с RhD-отрицательным антигеном и способен реагировать на RhD-положительные эритроциты донора и плода выработкой антиэритроцитарных антител и риском возникновения гемолитической болезни плода и новорожденного [3, 28].

Во всем мире принята практика проводить трансфузии RhD-отрицательной крови реципиентам, имеющим D_{partial}^{VI}-антигены [16, 27].



В зависимости от причин появления RhD-отрицательного фенотипа принято различать истинную и ложную RhD-негативности. Молекулярную основу истинной RhD-негативности составляют изменения в геномной организации, а ложная RhD-негативность обусловлена несовершенством серологических методов исследования. Только сочетание серологических методов с молекулярными методами исследования позволяет установить истинные механизмы формирования RhD-отрицательного фенотипа у людей [3].

Гены RHD фланкированы 2 фрагментами ДНК, названными Rh-боксами (Rhesus boxes). Высокая степень гомологии ДНК Rh-боксов способствует неравновесному кроссинговеру между ними, выпадению целого гена RHD и появлению 2 гаплотипов cde [28]. Описанный RhD-отрицательный фенотип встречается в основном у представителей европеоидной расы и передается по наследству. Его имеют около 17% россиян [11].

По нашим данным, доноры с так называемым чистым RhD-отрицательным фенотипом cde встречаются с частотой 18,39%, что является особенностью белорусской популяции, установленной нами в ранее проведенных исследованиях по городу Минску [7].

Если просуммировать общее количество RhD-отрицательных первичных доноров крови, то эта когорта составляет 1482 случая, или 20,44% (рис. 3).

Отмечается низкий удельный вес распределения в популяции антигена Rhc ($38,50 \pm 1,40\%$) по сравнению с литературными данными (81,5%).

Остальные антигены системы Rh в нашем исследовании не имеют существенных отличий от результатов ряда опубликованных в литературе работ: Rhe – $98,97 \pm 3,70$ и 98,0%, RhC – $61,5 \pm 2,29$ и 63,1%; RhE – $25,70 \pm 0,95$ и 29,0% соответственно.

Система Rh включает 59 антигенов и более 260 аллелей. Биосинтез антигенов системы Rh кодируется 2 генами – RHD и RHCE. Эти гены имеют высокую степень гомологии – 93,8%. Ген RHD кодирует синтез антигена D (RhD), ген RHCE – синтез антигенов C/c (RhCc) и E/e (RhEe) [3].

При исследовании определены характерные для популяции Барановичского района 11 фенотипных групп: CcDee – $30,88 \pm 3,89\%$; CCDee – $17,71 \pm 1,27\%$; ccDEe –

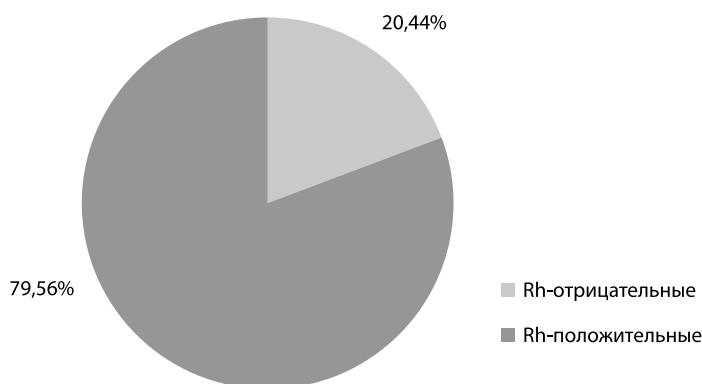


Рис. 3. Распределение антигена RhD в популяции Барановичского района
Fig. 3. Distribution of RhD antigen in the population in Baranovichi region

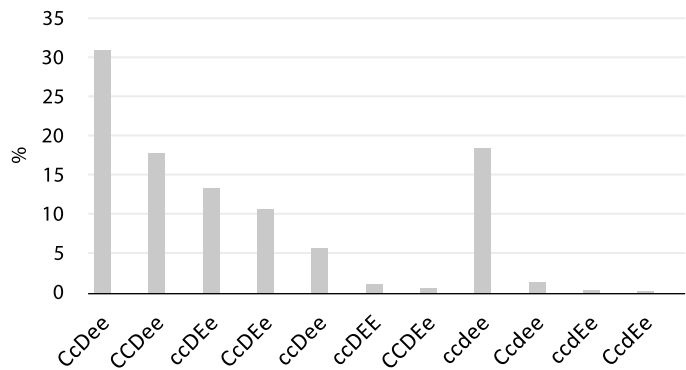


Рис. 4. Частота распространения фенотипов по системе Rh в Барановичском районе
Fig. 4. The frequency of distribution of phenotypes according to the Rh system in Baranovichi region

13,30±0,30%; CcDEe – 10,55±0,24%; ccDee – 5,56±0,13%; ccDEE – 1,02±0,02%; CCDEe – 0,52±0,01%; ccdee – 18,39±0,42%; Ccdee – 1,17±0,03%; ccdEe – 0,23±0,01%; CcdEe – 0,06±0,001% (рис. 4).

Анализ распределения частоты антигенных антигенов системы Rh в Барановичском районе показал следующее: CC – 18,2%, Cc – 43,27%, cc – 38,5%, EE – 10,42%, Ee – 24,14%, ee – 57,24% (рис. 5).

В 2014–2016 гг. Л.Л. Головкиной и соавт. был определен Rh-фенотип у 4470 пациентов с заболеванием системы крови. Антиген RhC^w (Willis) исследователи выявили в 247 (5,52%) образцах приблизительно с одинаковой частотой в сочетании с антигенами Rhc и RhC (121 образец – 2,7% и 126 образцов – 2,82%). Среди 7250 первичных доноров Барановичской ГСПК нами установлена следующая закономерность: антиген C^w сочетался с антигеном Rhc в 347 образцах крови и с антигеном C – в 117, или в 4,79 и 1,61% соответственно.

В руководстве по проведению предтрансфузионных тестов Британского комитета по стандартам в гематологии [25] принято, что анти-C^w не имеют клинического

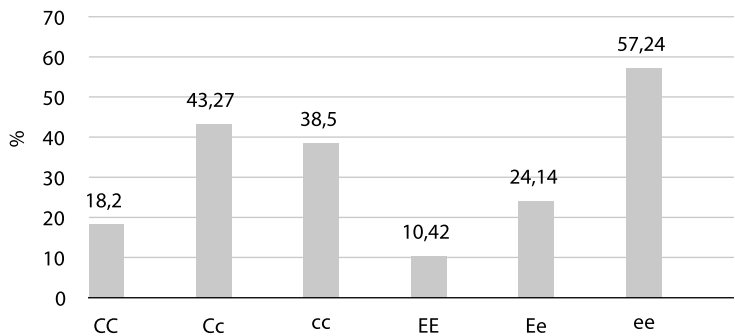


Рис. 5. Частота антигенных антигенов системы Rh
Fig. 5. Frequency of antithetical antigens of the Rh system



значения. Это объясняется тем, что в многочисленных публикациях последних лет отсутствуют описания клинических случаев посттрансфузионных осложнений и ГБН, вызванных антителами анти-С^w. Поэтому наличие антигена С^w больше не является обязательным в панели стандартных тест-эритроцитов, предназначенных для скрининга антител у реципиентов и беременных женщин [17].

Частота обнаружения антигена С^w у европеоидов, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 7%. В Барановичском районе антиген С^w выявлен в 6,4% исследований, что близко, по данным R.R. Race (1948), к результатам у латышей – 7% [12].

Антиген С^w встречается в различных комбинациях с другими антигенами системы Rh, но чаще с антигеном С. В нашем исследовании получены следующие результаты: С^wCDЕe – 0,15%, С^wcDеe – 3,61%, С^wCDеe – 1,46%, С^wCDЕe – 1,17%. В настоящее время считается, что антиген С^w кодируется самостоятельным локусом гена RhCE, не являющимся локусом аллеля Сс.

В систему Kell входят 25 антигенов, в том числе самый иммуногенный после А, В и D – антиген K1.

Распространенность антигена K1 системы Kell среди первичных доноров Барановичской ГСПК составила 462 случая, или 6,7%, что находится в пределах данных литературы (от 6 до 9%). Так, частота встречаемости антигена K1 системы Kell в городе Минске, по данным Л.В. Новак и Е.М. Двориной (2016), составляет 8,6% [20].

Частоты аллелей Kell составили: K – 0,040 и k – 0,960, что совпадает с литературными источниками [12].

При подборе донорских эритроцитов обязательно должна учитываться совместимость фенотипов по K и k (Челлано) с реципиентом.

Для обеспечения иммуногематологической безопасности трансфузий на Барановичской СПК ежегодно проводятся около 500 консультаций лечащим врачам и осуществляют 150–250 подборов донорских эритроцитарных компонентов крови.

Подбор по фенотипу требует не тождественности, а идентичности. Совместимые по фенотипу эритроциты донора не должны иметь антигенов, которых нет на эритроцитах реципиента. Реципиенту, гомозиготному по данному антигену, можно переливать только гомозиготные по данному антигену эритроциты; реципиенту, гетерозиготному по данному антигену, можно переливать любые эритроциты.

В Барановичской ГСПК, которая относится к обособленным подразделениям организаций службы крови, должен поддерживаться неснижаемый трехдневный резерв эритроцитарных компонентов крови с учетом их групповой принадлежности. Формирование резерва осуществляется с учетом сложившегося фактического потребления в расчете за предыдущие 6 месяцев [21].

По Брестской области определен норматив обеспечения эритроцитарными компонентами крови из расчета 5,5 л на 1000 жителей в год, что в реальном исполнении составляет получение 1222 л от 4530 доноров крови в год. На основании распределения групп крови в Барановичском районе ежедневный учет наличия доз эритроцитарных компонентов поддерживается, по рекомендации М.В. Зарубина и соавт. (2015), по 7 трансфузионно значимым для региона антигенам (А, В, D, С, с, Е, е), что представлено в табл. 5 [13].

Трансфузии донорских эритроцитов проводятся с учетом совместимости фенотипов по системам ABO, Rh, Kell.

Таблица 5
Карта ежедневного учета наличия доз эритроцитарных компонентов крови с учетом фенотипа по системам ABO и Rh
Table 5
The map of daily accounting for the presence of doses of erythrocyte blood components taking into account the phenotype according to the ABO and Rh systems

Фенотип	CcDee	CcDEe	ccDee	ccDEe	ccDEE	CCDee	ccdee	Другие	Всего
O									
A									
B									
AB									

■ **ВЫВОДЫ**

1. Особенностью распределения эритроцитарных групп крови по системам ABO, Rh, Kell в Барановичском районе является преобладание в популяции группы крови O(I) – 32,3% с концентрацией аллеля $r=0,518\pm0,05$ и частотами встречаемости RhD-отрицательной принадлежности 20,44%, а также принципиально значимым для донорства фенотипом cde – 18,39% (антигена K1 – 6,7% (при аллели 0,040)).
2. В Барановичском районе определяется низкий удельный вес распределения в популяции антигена Rhc – $38,50\pm1,40\%$ по сравнению с литературными данными (81,5%).
3. Распределение частот фенотипов групп крови по системе Rh среди D-положительных (79,56%) лиц в популяции установлено в указанной последовательности уменьшения: CcDee>CcDEe>ccDEe>CCDee>ccDee>ccDEE – и среди RhD-отрицательных лиц (20,44 %): cde>Ccdee>ccdEe>CcdEe. Антиген D категории VI встречался с частотой 0,01%.
4. Исследование распределения эритроцитарных групп крови на региональном уровне позволяет создать оптимальные резервы эритроцитарных компонентов крови и проводить пациентам подбор по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Atuhov Yu.P. *Genetic processes in populations*. M.: Nauka; 1989. (in Russian)
2. Rychkov Yu.G., editor. The gene pool of the population of Russia and neighboring countries. In: *Gene Pool and Genogeography of the Population*. SPb.: Nauka; 2000. 611 p. (in Russian)
3. Golovkina L.L., Kalandarov R.S. Polymorphism of RH and RHCE genes: a review of foreign literature and own publications. *Oncohematology*. 2020;15(4):38–51. (in Russian)
4. Gol'dinberg B.M. Anthropological aspects of the phenotyping of human blood groups by the erythrocyte ABO system in the Republic of Belarus. *Medical news*. 2009;(9):59–62. (in Russian)
5. Gol'dinberg B.M., Antuh E.I., Kolomicz E.A. Phenotypic distribution of blood groups according to the ABO system in the population of the Mogilev region. *Bulletin of the Russian Blood Service*. 2007;(4):14–15. (in Russian)
6. Gol'dinberg B.M., Polyko V.L. *The history of the blood service of the Baranovich region*. Minsk: Kolograd; 2023. 86 p. (in Russian)
7. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. Kozlyakova O.V, Mazhut' V.P., Pavlyuchenko V.V. The first experience of organizing a comprehensive solution to reproductive problems using transfusiological techniques. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2019;5(4):547–551. (in Russian)
8. Gol'dinberg B.M. Clinical aspects of isoserology in obstetrics and neonatology: a practical guide. *Law and economics*. 2012. 224 p. (in Russian)
9. Gol'dinberg B.M. Problems in determining the erythrocyte blood groups of recipients and ways to overcome them. *Medical news*. 2008;(9):52–56. (in Russian)
10. Gol'dinberg B.M. The prevalence of Rhesus CB antigen among primary donors of the Western Polesie and the Dnieper region of Belarus and its importance in transfusiology. In: *Journal of Hematology & Transfusion*. Kiev; 2012. P. 81–89. (in Russian)
11. Dashkova N.G. The system of ensuring the immunological safety of GMO component therapy. (PhD Theses). M.; 2006. (in Russian)



12. Donskov S.I., Morokov V.A. *Human blood groups. A guide to immunoserology*. M.: BINOM; 2014. 1016 p. (in Russian)
13. Zarubin M.V., Kurnosov N.V., Zaznovov M.E., Zhiburt E.B. Management of red blood cell stocks in the regional blood service. *Transfuziologiya*. 2019;(2). (in Russian)
14. Mikulich A.I. *Belarusians in the genetic space: The anthropology of the ethnos*. Minsk: Tekhnologiya; 2005. 138 p. (in Russian).
15. Mikulich A.I. *Genogeography of the rural population of Belarus*. Minsk: Nauka i tekhnika; 1989. 182 p. (in Russian)
16. Mineeva N.V. *Human blood groups. Fundamentals of immunohematology*. SPb.; 2004. 188 p. (in Russian)
17. Mineeva N.V., Pashkova I.A., et al. Sensitization to erythrocyte antigens (literature review). *Onkogematology*. 2015;10(4):60–5. (in Russian)
18. Mihajlova N.M., Vasil'ev N.I. Distribution of ABO, Rh Kell blood groups among residents of the Smolensk region. *Bulletin of the Russian Blood Service*. 2002;(3):26–28. (in Russian)
19. *The national composition of Belarus in 2023: data and forecasts*. Available at: <https://ebayblog.by//natsionalnyy-sostav-belarusi-v-2023-godu-dannye-i-prognozy> (accessed 17.07.23). (in Russian)
20. Novak L.V., Dvorina E.M. The importance of isoserological phenotyping of blood by transfusion-dangerous antigens of erythrocytes. In: *Modern aspects of transfusiology: materials of a scientific and practical conference with international participation dedicated to the 50th anniversary of the healthcare institution "Slonim Regional Blood Transfusion Station"*. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology. Minsk: GU RNMB; 2016. P. 34–36. (in Russian)
21. On the amendment of the Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 14, 2015 No. 71: Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 11. 2023 g. № 79. (in Russian)
22. The instruction on the procedure for the medical use of blood and (or) its components in healthcare organizations has been approved: Resolution No. 92 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 19, 2023. *The National Legal Internet portal of the Republic of Belarus*. 28.07.2023;8/40218. (in Russian)
23. Coj S. *The population of Baranovichi: population size and ethnic composition*. Available at: <https://www.syl.ru/article/405099/naselenie-baranovichy-chislennost-i-etnicheskij-sostav?ysclid=lo9ghi088r703980233> (accessed 17.07.23). (in Russian)
24. Cheboksarov N.N., Cheboksarova I.A., *Narody. Rasy. Kul'tury*. 2nd ed. Bromlej Yu.V., editor. M.: Nauka; 1995. 149 p. (in Russian)
25. Milkins C., Berryman J., Cantwell C., et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *BCSH guidelines*. *Transfus Med*. 2013;23:3–35.
26. Svirnouskaya E., Potapnev M., Goldinberg B., Klimovich O., Pasiukou V. Providing timely availability of safe blood. *Vox Sanguinis*. 2011;101:99.
27. *Technical manual*. Mark E. Brecher, editor. 15th ed. Bethesda: AABB; 2005.
28. Wagner F.F., Kasulke D., Kerowgan M., Flegel W.A. Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell, and of clinically relevant high-frequency antigens in southwestern Germany. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1995;22(5):285–290.



Ковалев А.В.✉, Тишко В.В., Поляков А.С., Носков Я.А., Егорова Е.Н., Бологов С.Г.
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование и выбор оптимальных доз перорального железа при терапии латентного дефицита железа у женщин молодого возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ковалев А.В. – разработка концепции и дизайна, сбор данных, анализ данных, написание текста статьи; Тишко В.В. – разработка концепции и дизайна, написание текста, редактирование и окончательное одобрение статьи; Поляков А.С. – анализ данных, написание текста статьи; Носков Я.А. – сбор данных, написание текста статьи; Егорова Е.Н. – разработка дизайна, сбор данных; Бологов С.Г. – редактирование текста статьи.

Подана: 17.01.2024

Принята: 22.02.2024

Контакты: Kovalev.mmeda@yandex.ru

Резюме

В настоящее время для коррекции латентного дефицита железа наиболее часто рекомендуются низкие дозы (40–60 мг/сут) или интермиттирующий прием перорального железа, что на практике не всегда эффективно.

Цель. Оценить клинические проявления и результаты терапии различными дозировками препаратов железа при коррекции латентного дефицита железа у женщин молодого возраста.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на базе клиники кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). При диспансерном обследовании 234 женщин 18–25 лет железodefицитные состояния были выявлены в 60,2% случаев (в 29,9% – железodefицитная анемия, в 30,3% – латентный дефицит железа). У пациенток с латентным дефицитом железа (n=65) были оценены: наличие нарушений менструального цикла, выраженность клинических симптомов. В группе наблюдения (n=29) терапия не проводилась, во второй группе (n=18) проводилась терапия препаратом железа по 100 мг в сутки, в третьей группе (n=18) – по 200 мг в сутки перорально. Пациентки в группах исследования получали один и тот же препарат (железа (III) гидроксид полимальтозат). Во второй точке, на 30-й (28; 33) день исследования, оценивали результаты путем сравнения уровней гемоглобина и ферритина между связанными группами.

Результаты. Потенциальное наличие дефицита железа при оценке клинических симптомов было выявлено у 31 (47,7%) пациентки. Все оцениваемые симптомы были слабо выражены. Во второй точке исследования (на 30-е сутки) в группе наблюдения уровень ферритина снизился у 59 (90,8%; $p=0,007$) участниц исследования, а у 5 (17,2%) дебютировала железodefицитная анемия легкой степени ($p>0,05$). Во 2-й группе снижение уровня ферритина наблюдалось у 8 (44,4%; $p>0,05$) испытуемых, а дебют железodefицитной анемии – у 3 (16,7%; $p>0,05$). В 3-й группе выявлено статистически значимое увеличение медиан уровня ферритина (с 19,4 до 26,8 нг/мл; $p=0,0004$) и гемоглобина (с 122 до 130 г/л; $p=0,006$).



Заключение. Латентный дефицит железа почти в половине случаев не имеет явной клинической симптоматики, однако требует проведения диагностического поиска для установления причин возникновения. Назначение низких доз препаратов железа (до 100 мг/сут) может оказаться неэффективным. Для достижения наибольшей эффективности обосновано назначение препаратов железа 200 мг/сут.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, сидеропенический синдром, препараты железа, пероральная терапия

Kovalev A., Tishko V., Polyakov A., Noskov Y., Egorova E., Bologov S.
S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Justification and Selection of Optimal Doses of Oral Iron in the Treatment of Iron Deficiency without Anemia in Young Women

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kovalev A. – concept and design development, data collection and analysis, writing the text of the article; Tishko V. – concept and design development, text writing, editing and final approval of the article; Polyakov A. – data analysis, writing the text of the article; Noskov Y. – data collection, writing the text of the article; Egorova E. – design development, data collection; Bologov S. – editing the text of the article.

Submitted: 17.01.2024

Accepted: 22.02.2024

Contacts: Kovalev.mmeda@yandex.ru

Abstract

Currently, low doses (40–60 mg/day) or intermittent intake of oral iron are most often recommended to correct iron deficiency without anemia, which is not always effective in practice.

Purpose. Evaluation of clinical manifestations of iron deficiency without anemia and results of therapy with various dosages of oral iron for its correction in young women.

Materials and methods. A prospective study was conducted on the basis of the clinic of the Department of Faculty Therapy of the Military Medical Academy (St. Petersburg). During a dispensary examination of 234 women aged 18–25, iron deficiency was detected in 60.2% of cases (iron deficiency anemia in 29.9%, iron deficiency without anemia in 30.3%). In patients with iron deficiency without anemia (n=65), the following were assessed: the presence of menstrual cycle disorders, the severity of clinical symptoms. In the observation group (n=29), no therapy was performed, in the second group (n=18), iron therapy was performed at 100 mg per day, in the third group (n=18) – 200 mg per day orally. The patients in the study groups received the same drug (iron (III) hydroxide polymaltosate). At the second point, on day 30 (28; 33) of the study, the results were evaluated by comparing hemoglobin and ferritin levels between related groups.

Results. The potential presence of iron deficiency in the assessment of clinical symptoms was revealed in 31 (47.7%) patients. All the assessed symptoms were mild. At the second point of the study (on day 30) in the observation group, ferritin levels decreased in 59 (90.8%; p=0.007) of the study participants, and 5 (17.2%) debuted mild iron deficiency

anemia ($p > 0.05$). In group 2, a decrease in ferritin levels was observed in 8 (44.4%; $p > 0.05$) subjects, and the onset of iron deficiency anemia was observed in 3 (16.7%; $p > 0.05$). In group 3, there was a statistically significant increase in the median levels of ferritin (from 19.4 to 26.8 ng/ml; $p = 0.0004$) and hemoglobin (from 122 to 130 g/l; $p = 0.006$).

Conclusion. Iron deficiency without anemia in almost half of cases has no obvious clinical symptoms, but requires a diagnostic search to determine the causes. The administration of low doses of iron preparations (up to 100 mg/day) may be ineffective. To achieve the greatest effectiveness, the appointment of iron preparations of 200 mg/day is justified.

Keywords: anemia, iron deficiency, iron deficiency anemia, iron deficiency without anemia, sideropenic syndrome, iron treatment, oral iron therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа является наиболее распространенным нутритивным дефицитом и основной причиной анемии. Согласно одному из исследований [1], не менее 1,2 миллиарда человек в мире страдают только от железодефицитной анемии (ЖДА). Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что анемия выявляется у 1/3 населения Земли и более чем в половине случаев она обусловлена дефицитом железа [2]. Точные данные о распространенности ЛДЖ отсутствуют, однако экспертные мнения и когортные исследования указывают на то, что это состояние встречается как минимум вдвое чаще ЖДА [3]. Выявление ЛДЖ затрудняется малосимптомностью и низкой специфичностью клинической картины, однако своевременная коррекция данного состояния может не только улучшить качество жизни пациентов, но и снизить смертность у пациентов с хроническими заболеваниями, например при хронической сердечной недостаточности [4]. Ключевым лабораторным параметром, применяемым в диагностике ЛДЖ, является измерение уровня ферритина плазмы крови, при этом определение универсальных пороговых значений этого показателя невозможно. Несмотря на то, что нижняя граница референсных значений концентрации ферритина может составлять от 8–12 нг/мл, а ВОЗ рекомендует верифицировать дефицит железа при уровне ферритина менее 15 нг/мл или 70 нг/мл (при воспалении) [5], в высококачественных исследованиях имеется недостаточно первичных данных, подтверждающих конкретные пороговые значения ферритина в верификации ЛДЖ. Так, в исследовании, проведенном на 238 здоровых женщинах, порог ферритина менее 15 нг/мл предсказывал отсутствие запасов железа в костном мозге с чувствительностью 75% и специфичностью 98%, а порог в 30 мкг/л повышал чувствительность до 93% при приемлемом снижении специфичности (до 75%) [6]. Стоит отметить, что использование разных референсных значений ферритина для детей, женщин и мужчин не имеет доказательной базы [7]. В недавно проведенном исследовании на 1058 наблюдениях было установлено, что усвоение железа из пищи увеличивается уже при снижении уровня ферритина ниже 51,1 нг/мл, что говорит о дебюте дефицита железа [8]. В настоящее время эксперты указывают на то, что при отсутствии воспалительных процессов, отсутствии или низкой выраженности клинических симптомов наиболее рационально верифицировать ЛДЖ при уровне ферритина сыворотки менее 30 нг/мл [7], а при наличии других заболеваний



и патологических состояний исключить наличие железодефицитного состояния оказывается невозможным (без дополнительных данных) и при существенном повышении этого показателя (от 400 нг/мл) [9].

В настоящий момент вопрос терапии ЛДЖ также остается в «серой зоне». Так, в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению железодефицитной анемии рекомендовано использовать 60 мг железа в день при ЛДЖ и 120 мг – при ЖДА [10]. Согласно зарубежным рекомендациям, при ЛДЖ следует назначать железо по 50–100 мг ежедневно [11] или 150–200 мг через день [12]. При этом терапия ЛДЖ рекомендована только при наличии клинических проявлений [11]. Тенденции последних лет, направленные на снижение суточной дозировки пероральных препаратов железа (исторически назначали до 8–10 грамм железа в сутки [13], в последние 30–40 лет до 200–300 мг препарата железа в сутки [12]), связаны с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и научными данными о снижении эффективности такой терапии ввиду повышения уровня гепсидина [13]. Таким образом, остаются нерешенными вопросы обоснования необходимости активной терапии при отсутствии выраженной симптоматики ЛДЖ, а также выбор оптимальных доз и режимов применения препаратов железа для его коррекции, так как низкие дозы или интермиттирующий прием перорального железа на практике оказываются не всегда эффективны.

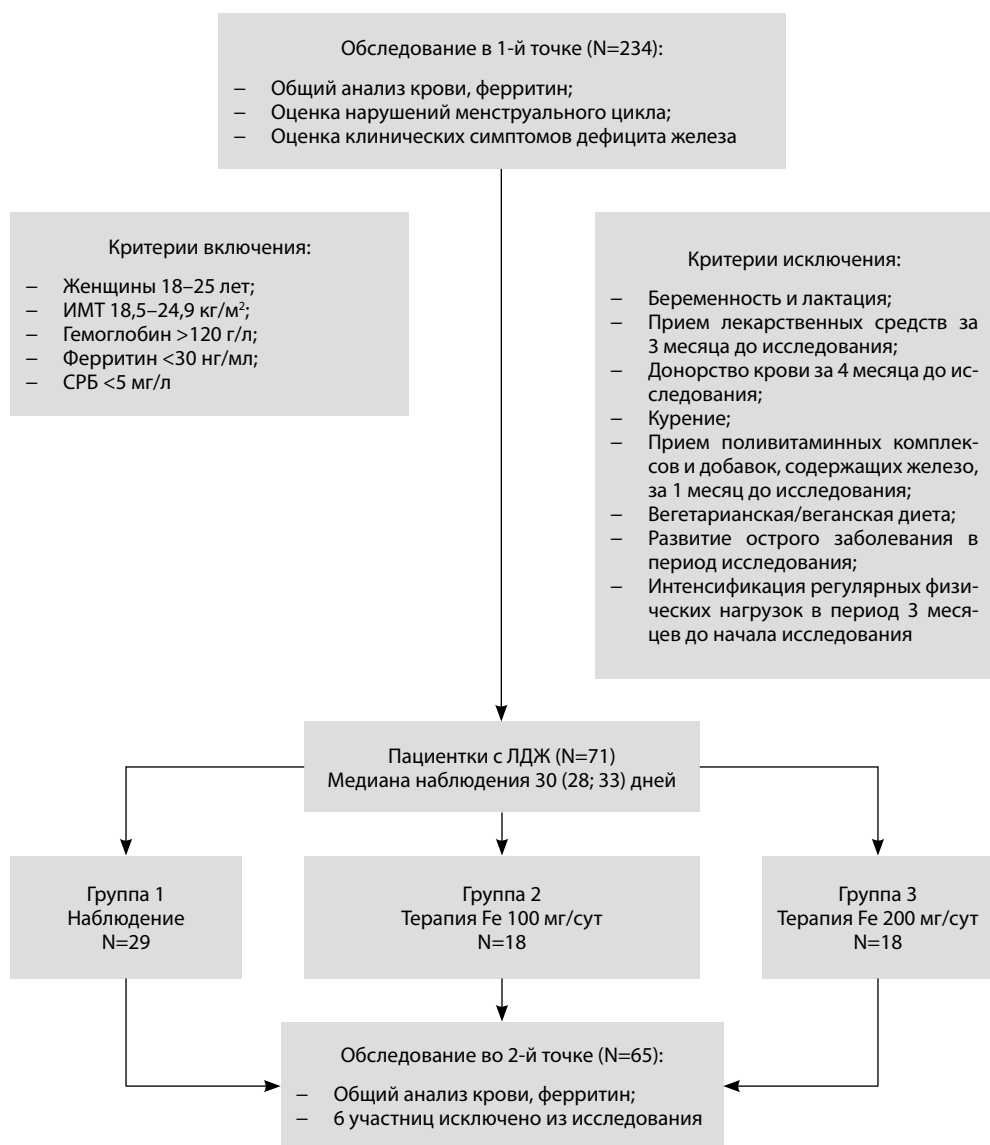
■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических проявлений и обоснование оптимальных дозировок перорального железа при коррекции латентного дефицита железа у женщин молодого возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе клиники кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). В рамках диспансеризации были обследованы 234 женщины в возрасте 18–25 лет. ЛДЖ диагностировался при выявлении железодефицитного состояния (ферритин <30 нг/мл) и отсутствии анемии (гемоглобин >120 г/л). Для исключения вариации лабораторных показателей относительно менструального цикла забор крови у каждой участницы исследования проводился в лютеиновую фазу. Для выполнения общеклинического исследования крови использовался гематологический анализатор Medonic M20 (Швеция), для определения ферритина – автоматический биохимический анализатор AU 680 Beckman Coulter (США). Для исключения наличия воспаления и связанного с ним повышения уровня ферритина [14] исследовался уровень С-реактивного белка. После проведения первичного обследования ЛДЖ был верифицирован у 71 пациентки. Клинические проявления оценивали при помощи опросника для выявления вероятного железодефицитного состояния, включающего 28 вопросов для оценки симптомов анемии и сидеропении [15]. Варианты ответов распределены по пятибалльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 5 – симптом проявляется постоянно или крайне выражено [15]. Наличие нарушений менструального цикла оценивалось при помощи шкалы FiGO [16]. Далее обследуемые были разделены на 3 группы: группа наблюдения (группа 1), группа

с терапией препаратом железа 100 мг в сутки (группа 2) и 200 мг в сутки (группа 3). Все участницы групп исследования получали один и тот же препарат (железа (III) гидроксид полимальтозат). Медиана наблюдения за группами составила 30 (28; 33) дней. Во второй точке проводилось повторное исследование показателей



Дизайн исследования
Design of the research



общего анализа крови, определялся ферритин сыворотки крови. Шесть испытуемых были исключены из исследования в период наблюдения (у одной пациентки развилось острое респираторное заболевание, у трех до второй точки исследования наступили менструации, две сообщили о нарушении режима приема препарата). Таким образом, полностью завершили исследование и были включены в анализ 65 женщин с ЛДЖ. Подробный дизайн исследования, критерии включения и исключения представлены на рисунке. Статистический анализ проводился при помощи программного пакета STATISTICA 10.0. Распределение показателей во всех обследуемых группах отличалось от нормального, в связи с чем анализ проводился при помощи непараметрических методов. Для межгруппового сравнения полученных результатов между тремя независимыми группами использовался дисперсионный анализ при помощи критерия Краскела – Уоллиса; двумя зависимыми группами – критерий Уилкоксона. Отклонение нулевой гипотезы принималось при уровне критерия $\alpha < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном отборе из обследованных 234 женщин ЛДЖ был выявлен у 71 пациентки (30,3%), в 70 случаях (29,9%) была диагностирована ЖДА, то есть суммарно железодефицитные состояния были выявлены у большинства женщин (60,2%), обследованных с диспансерными целями, не предъявляющих активных жалоб и считающих себя здоровыми. Среди полностью завершивших исследование женщин ($n=65$) с ЛДЖ медиана возраста составила 20 (19; 21) лет, медиана индекса массы тела – 20,6 кг/м² (19,8; 21,3). При оценке наличия аномальных маточных кровотечений по шкале FiGO [16] частые менструации (<24 дней) выявлены у одной испытуемой (1,5%), редкие (>38 дней) – у двух (3%), нерегулярные менструации и межменструальные кровотечения выявлены не были. Обильные менструальные кровотечения диагностированы у 9 (13,8%) пациенток. На прием железа в анамнезе указали 30 (46,2%) участниц исследования. Медиана уровня гемоглобина в общей выборке составила 123 (122; 127) г/л, ферритина – 17,28 (10,51; 24,77) нг/мл, С-реактивного белка – 1,6 (1,29; 2,34) мг/л. При применении специального опросника потенциальное наличие ЖДС было выявлено у 31 (47,7%) пациентки. Наиболее часто наблюдались дневная сонливость ($n=39$, 65%), слабость и повышенная утомляемость ($n=33$, 50,8%), раздражительность ($n=29$, 44,6%), снижение трудоспособности ($n=24$, 36,9%), сухость кожи ($n=23$, 35,4%), истончение и ломкость волос ($N=17$, 26,2%). Выраженность всех выявленных симптомов была минимальной. При сравнении индекса массы тела и лабораторных данных в исследуемых группах статистически значимых различий между группами не было выявлено (табл. 1). Во второй точке исследования (на 30-е сутки) (табл. 2) в группе 1 (без терапии) не было выявлено статистически значимых различий по основным показателям общего анализа крови, однако наблюдалось значимое снижение уровня ферритина (на 2,7 нг/мл, $p=0,007$). Стоит отметить, что уровень ферритина снизился у 59 (90,8%) участниц исследования, а у 5 (17,2%) дебютировала ЖДА легкой степени. В группе 2 (терапия Fe 100 мг) во второй точке исследования основные показатели общего анализа крови также оказались сопоставимы, при этом, как и в группе наблюдения, у 8 участниц (44,4%) продолжилось снижение уровня ферритина (статистически незначимое), а у 3 (16,7%) также дебютировала ЖДА.

Таблица 1
Сравнительный анализ клинических, лабораторных данных в первой точке исследования
Table 1
Comparative analysis of clinical, laboratory data at the first point of the study

Показатель	Группа 1 (без терапии) N=29	Группа 2 (терапия Fe 100 мг) N=18	Группа 3 (терапия Fe 200 мг) N=18	p
Гемоглобин (г/л), Me (25; 75)	126 (122; 128)	123 (121; 129)	122 (121; 123)	0,06
Эритроциты (×10 ¹² /л), Me (25; 75)	4,45 (4,3; 4,65)	4,49 (4,41; 4,64)	4,43 (4,35; 4,49)	0,73
MCV (фл), Me (25; 75)	81,4 (79,8; 83)	79,9 (78,1; 81,9)	80,3 (78,1; 82,9)	0,47
MCH (пг), Me (25; 75)	28,1 (27,5; 28,9)	27,8 (26,9; 28,1)	27,8 (27,2; 28,1)	0,47
Ферритин (нг/мл), Me (25; 75)	23,9 (18,7; 26,7)	17,1 (14,6; 21,1)	19,4 (16,7; 24,1)	0,28
ИМТ (кг/м ²), Me (25; 75)	20,7 (20,0; 20,9)	20,6 (19,6; 21,2)	20,4 (19,9; 21,7)	0,88
СРБ (мг/л), Me (25; 75)	1,5 (1,3; 2,3)	2,2 (1,4; 2,7)	1,5 (1,3; 2,1)	0,43

Примечание: * различия между группами статистически значимы.

Таблица 2
Изменения уровней гемоглобина и ферритина между 1-й и 2-й точками исследования
Table 2
Changes in hemoglobin and ferritin levels between the 1st and 2nd points of the research

Показатель	1-я точка	2-я точка	p
Гемоглобин, г/л	Me (25; 75)		
Наблюдение	126 (122; 128)	124 (121; 128)	0,15
Fe 100 мг	123 (121; 129)	126 (120; 130)	1,0
Fe 200 мг	122 (121; 123)	130 (124; 134)	0,006*
Ферритин, нг/мл	Me (25; 75)		
Наблюдение	23,9 (18,7; 26,7)	21,2 (13,2; 25,4)	0,007*
Fe 100 мг	17,1 (14,6; 21,1)	17,8 (12,3; 21,9)	0,81
Fe 200 мг	19,4 (16,7; 24,1)	26,8 (21,3; 32,9)	0,0004*

Примечание: * различия между группами статистически значимы.

В группе №3 (терапия Fe 200 мг) выявлено статистически значимое увеличение уровня гемоглобина (на 8 (3;11) г/л, p=0,006) и ферритина (на 7,4 (4,6;8,8) нг/мл, p=0,0004) ко второй точке исследования; только в одном случае выявлено незначительное (на 0,21 нг/мл) снижение уровня ферритина при также незначительном увеличении уровня гемоглобина с 131 до 135 г/л.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Получены данные о высокой выявляемости железодефицитных состояний при диспансерном обследовании женщин молодого возраста, что сопоставимо с данными



других авторов [7] и наших предыдущих исследований [17]. При этом характерны низкая специфичность и недостаточная выраженность субъективных проявлений, что отмечается и другими авторами [18]. По этим же причинам выявление ЛДЖ в большинстве случаев возможно только при скрининговом лабораторном обследовании и истинная распространенность этой патологии в различных группах населения остается неизвестной. Выявление железодефицитных состояний у большинства (почти 2/3) молодых женщин, считающих себя полностью здоровыми, несмотря даже на факты приема препаратов железа в анамнезе, обнаруженное в ходе непродолжительного наблюдения (30 дней) прогрессирование (статистически значимое снижение уровня ферритина и дебют ЖДА у некоторых участниц) подчеркивают необходимость не только адекватной медикаментозной коррекции, но и дополнительного внимания к поиску и потенциальному устранению причин.

В последнее время появляется много данных о достаточной эффективности терапии железодефицитных состояний низкими дозами железа [11]. Так, в исследовании E. Raimon и др. показано, что назначение препаратов железа в дозировках 50 мг, 100 мг и 150 мг в сутки в течение 60 дней не имеет значимых различий в увеличении уровня гемоглобина и ферритина [19]. Стоит отметить, что в данном исследовании приняли участие 90 пациентов старше 80 лет, а средний уровень С-реактивного белка в обследуемых группах составил 11,6–14,9 мг/л, что говорит об изначальном высоком уровне гепсидина в данной выборке [19]. В другом исследовании, проводимом на 54 женщинах молодого возраста без анемии, было выявлено снижение абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте с увеличением дозировки и кратности приема перорального железа в сутки до 50% и более. Однако, несмотря на снижение биодоступности препарата, абсолютные значения абсорбированного железа увеличивались с повышением суточной дозировки (6-кратное увеличение дозировки с 40 мг до 240 мг железа в сутки привело к 3-кратному увеличению абсорбированного железа из желудочно-кишечного тракта) [13].

В проведенном исследовании терапия ЛДЖ препаратами железа в дозе до 100 мг в сутки в течение 30 дней оказалась неэффективной и положительная динамика (по уровню ферритина) была достигнута только при назначении 200 мг в сутки.

Необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ограничения: не проводился полный диагностический поиск причин развития железодефицитного состояния (исключение нефизиологических источников кровопотери, оценка питания, уровня физической активности и другое), не проводилась сравнительная оценка переносимости различных доз препаратов, длительность наблюдения составила только 30 дней. Также для повышения значимости результатов целесообразно увеличение выборки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, латентный дефицит железа почти в половине случаев не имеет явной клинической симптоматики, и диагностика этой патологии возможна только при активном выявлении субъективных проявлений и скрининговом лабораторном обследовании. Назначение 200 мг железа в сутки для терапии ЛДЖ имеет более высокую эффективность и позволяет достигать целей терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., et al. Plenary Paper RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood J.* 2015;123(5):615–25. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.The.
2. Bogdanov A., Tyrenko V. Iron Deficiency and Anemias in Clinical Practice: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment. *Hosp Med Sci Pract.* 2021;4(3):68–74.
3. Al-Naseem A., Sallam A., Choudhury S., et al. Iron deficiency without anaemia: A diagnosis that matters. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2021;21(2):107–13. doi: 10.7861/CLINMED.2020-0582.
4. Beverborg N.G., Klip Ij.T., Meijers W.C., et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Hear Fail.* 2018;11(2). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
5. WHO. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations.* WHO; 2020. 82 p.
6. Hallberg L., Bengtsson C., Lapidus L., et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol.* 1993;85(4):787–98. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03225.x.
7. Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., et al. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233–48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0.
8. Galetti V., Stoffel N.U., Sieber C., et al. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. *EClinicalMedicine.* 2021;39. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101052.
9. Sakhin V., Madzhanova E., Kryukov E., et al. Anemia of chronic disease: Features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncogematologiya.* 2018;13(1):45–53. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
10. The Ministry of Health of the Russian Federation. *Iron deficiency anemia Clinical recommendations.* 2021;45.
11. Snook J., Bhala N., Beales I.L.P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70(11):2030–51. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325210.
12. Ko C.W., Siddique S.M., Patel A., et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1085–94. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
13. Gelstein V.M., Zelenin V.F., Einis V.L. (ed.) *Tutorials of private pathology and therapy of internal diseases.* Moscow: State Publishing House of Medical Literature; 1947. 792 p.
14. Moretti D., Goede J.S., Zeder C., et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–9. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
15. Sakhin V., Kryukov E., Rukavitsyn O. Anemia of Chronic Diseases – the Key Mechanisms of Pathogenesis and the Attempt of Classification. *Pacific Med J.* 2019;1:33–7. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33.
16. Kochneva E., Kravlevska M. Iron-deficiency conditions and their express diagnostics in everyday clinical practice. *Nutrition.* 2017;7(2):58–63. doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-58-63.
17. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S., et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):393–408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
18. Kovalev A., Tishko V., Polyakov A., et al. The effect of aerobic exercise on the development of iron deficiency in young women. *Therapy.* 2023;1(63):48–54. doi: 10.18565/therapy.2023.1.48-54.
19. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. *Iron deficiency anaemia revisited.* 2019;153–70. doi: 10.1111/joim.13004.
20. Rimón E., Kagansky N., Kagansky M., et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10):1142–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.009>



Сахин В.Т.¹✉, Убушаева Д.С.¹, Казаков С.П.^{2,3}, Прохорчик А.А.¹, Калинин А.Г.¹,
Гуляев Н.И.¹, Пархоменко М.Н.¹, Маркевич П.С.¹, Кружалин Е.Е.¹, Рукавицын О.А.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневого, городской округ Красноярск, посёлок Новый, Россия

² Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Особенности эритро- и тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой болезнью в зависимости от клинического исхода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Сахин В.Т., Казаков С.П., Рукавицын О.А.; сбор, анализ данных – Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Казаков С.П., Калинин А.Г., Гуляев Н.И., Пархоменко М.Н., Маркевич П.С., Кружалин Е.Е.; подготовка рукописи – Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Прохорчик А.А., Калинин А.Г., Гуляев Н.И., Пархоменко М.Н., Маркевич П.С., Кружалин Е.Е.; окончательное одобрение рукописи – Рукавицын О.А., Казаков С.П.

Подана: 29.11.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: SahinVT@yandex.ru

Резюме

Цель. У выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью выполнить сравнительный анализ состояния эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков в пунктате костного мозга. Оценить наличие взаимосвязи между состоянием эритро- и тромбоцитопоза и тяжестью состояния по шкале APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов.

Материалы и методы. Обследованы 23 пациента мужского пола, возраст – 33 [24–47] года, поступивших в специализированный стационар на 2-е [1–3] сутки после получения ожоговой травмы. В зависимости от клинического исхода пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу включены 12 выживших пострадавших, возраст – 33 [25–38] года, общая площадь ожогов (TBSA) 27 [17–39]%, площадь глубоких ожогов 9,2 [0–16]%, APACHE II 6,5 [5–7] балла, индекс Франка (FI) 47 [30–62] баллов. Во 2-ю группу включены 11 умерших пострадавших, возраст – 26 [23–43] лет, общая площадь ожогов 57 [45–71]%, TBSA 32 [22–35]%, APACHE II 24,3 [21,5–28] балла, FI 137 [129–175] баллов. Выполнялся клинический анализ крови с определением эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина и микроскопическим исследованием пунктата костного мозга. У каждого показателя рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$). Определялся коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты. У пострадавших с летальным исходом в гемограмме, в сравнении с выжившими, выявлено снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина ($p < 0,05$). При анализе миелограммы у пациентов 2-й группы, в сравнении с 1-й группой, установлено достоверное снижение цитоза – 30 [29–58] и 103 [85–237] $\times 10^9/\text{л}$ соответственно, числа базофильных нормобластов (БНБ) – 0,15 [0,13–0,2] и 0,95 [0,34–1,4] $\times 10^9/\text{л}$, полихроматофильных нормобластов (ПНБ) – 2,4 [1,5–2,8] и 14,6 [6,9–22,2] $\times 10^9/\text{л}$, мегакариоцитов – 3,6 [1–6,2] и 25 [12,5–50] $\times 10^9/\text{л}$. Выявлена корреляция между цитозом костного мозга и FI ($r = -0,72$), TBSA ($r = -0,77$), APACHE II ($r = -0,61$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,68$), между мегакариоцитами, FI ($r = -0,74$), TBSA ($r = -0,79$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,83$), APACHE II ($r = -0,8$), между ПНБ FI ($r = -0,85$), TBSA ($r = -0,89$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,85$), APACHE II ($r = -0,72$).

Заключение. Низкий цитоз костного мозга, а также сниженное число БНБ, ПНБ и мегакариоцитов на 1–3-и сутки после ожога являются предикторами неблагоприятного исхода ожоговой болезни. Выявлена взаимосвязь между низким цитозом костного мозга, числом мегакариоцитов и ПНБ с FI, APACHE II, TBSA и площадью глубоких ожогов, что отражает возможность их использования для оценки тяжести ожоговой травмы и состояния пострадавшего.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, цитоз костного мозга, базофильные нормобласты, полихроматофильные нормобласты, мегакариоциты, индекс Франка, общая площадь ожогов

Sakhin V.¹, Ubushaeva D.¹, Kazakov S.^{2,3}, Prokhorchik A.¹, Kalinin A.¹, Gulyaev N.¹, Parkhomenko M.¹, Markevich P.¹, Kruzhalin E.¹, Rukavitsyn O.²

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Novy, Russia

² Main Military Hospital named after N. Burdenko, Moscow, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Features of Erythro- and Thrombopoiesis in Patients with Burn Disease, Depending on the Clinical Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Sakhin V., Kazakov S., Rukavitsyn O.; data collection and analysis – Sakhin V., Ubushaeva D., Kazakov S., Kalinin A., Gulyaev N., Parkhomenko M., Markevich P., Kruzhalin E.; preparation of the manuscript – Sakhin V., Ubushaeva D., Prokhorchik A., Kalinin A., Gulyaev N., Parkhomenko M., Markevich P., Kruzhalin E.; final approval of the manuscript – Rukavitsyn O., Kazakov S.

Submitted: 29.11.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: SahinVT@yandex.ru

Abstract

Purpose. In survivors and dead victims with burn disease, perform a comparative analysis of erythrocyte and megakaryocyte germ cells in the bone marrow punctate. To assess the relationship between the state of erythro- and thrombocytopoiesis and the severity of the



condition on the APACHE II scale, as well as the total area of burns and the area of deep burns.

Materials and methods. 23 male patients aged 33 [24–47] years who were admitted to a specialized hospital for 2 [1–3] days after receiving a burn injury were examined. Depending on the clinical outcome, patients are divided into two groups. The 1st group included 12 survivors, aged 33 [25–38] years, total area of burns (TBSA) 27 [17–39]%, area of deep burns 9.2 [0–16]%, APACHE II 6.5 [5–7] points, Franc index (FI) 47 [30–62] points. The 2nd group included 11 dead victims, age 26 [23–43] years, total area of burns 57 [45–71]%, TBSA 32 [22–35]%, APACHE II 24.3 [21.5–28] points, FI 137 [129–175] points. A clinical blood test was performed with the determination of erythrocytes, platelets, leukocytes, hemoglobin and microscopic examination of bone marrow punctate. Median (Me) and interquartile interval (IQR) were calculated for each parameter. The reliability of the differences between the studied samples was determined using the Mann – Whitney U-test ($p < 0.05$). The Spearman correlation coefficient (r) was determined.

Results. The number of erythrocytes, platelets and the concentration of hemoglobin decreased in the victims with a fatal outcome in comparison with the survivors ($p < 0.05$). Also, in group 2, in comparison with group 1, there are less cytos (30 [29–58]) and 103 [85–237], $\times 10^9/l$), the number of basophilic normoblasts (BNB) (0.15 [0.13–0.2] and 0.95 [0.34–1.4], $\times 10^9/l$), polychromatophilic normoblasts (PNB) (2.4 [1.5–2.8] and 14.6 [6.9–22.2], $\times 10^9/l$), megakaryocytes (3.6 [1–6.2] and 25 [12.5–50], $\times 10^9/l$). Correlation between bone marrow cytos and FI ($r = -0.72$), TBSA ($r = -0.77$), APACHE II ($r = -0.61$), deep burns area ($r = -0.68$), between megakaryocytes, FI ($r = -0.74$), TBSA ($r = -0.79$), deep burns area ($r = -0.83$), APACHE II ($r = -0.8$), between PNB FI ($r = -0.85$), TBSA ($r = -0.89$), deep burns area ($r = -0.85$), APACHE II ($r = -0.72$).

Conclusion. Low cytos of the bone marrow, as well as a reduced number of PNB, PNB and megakaryocytes on 1–3 days after the burn indicates an unfavorable outcome of burn disease. The relationship between low bone marrow cytos, the number of megakaryocytes and PNB with FI, APACHE II, TBSA and the area of deep burns was revealed, which reflects the possibility of their use to assess the severity of burn injury and the condition of the victim.

Keywords: burn disease, bone marrow cytos, basophilic normoblasts, polychromatophilic normoblasts, megakaryocytes, Frank index, total area of burns

■ ВВЕДЕНИЕ

Ожоговая травма на сегодняшний день остается одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено ее высокой распространенностью, летальностью, инвалидизацией пострадавших [1]. В структуре травматизма ожоги занимают четвертое место по распространенности после дорожных травм, кататравм и насилия [1, 2]. По некоторым оценкам, ежегодно в Российской Федерации за медицинской помощью обращается 420–450 тысяч пострадавших с ожоговой травмой [3]. При обширных термических ожогах развивается выраженная общая реакция организма – ожоговая болезнь, которая характеризуется грубыми нарушениями метаболизма и гемостаза с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности [1, 4].

Одним из наиболее частых последствий у пострадавших с ожоговой болезнью считаются изменения со стороны системы крови, в частности развитие анемии, тромбоцитопении или тромбоцитоза [5]. Генез анемии при ожогах многокомпонентный и включает в себя кровопотерю после разрушения тканей высокой температурой, последствия множества хирургических вмешательств, рецидивирующие и пролонгированные кровотечения из незаживших раневых поверхностей, многочисленные заборы крови для лабораторных исследований [6, 7]. В более отдаленные периоды ожоговой болезни на фоне длительного тяжелого состояния развивается анемия критических состояний [8]. К развитию анемии критических состояний при тяжелых ожогах приводит гемолиз различного генеза, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов и нарушение эритропоэза [9]. Появляется все большее число исследований, в которых изучается состояние костномозгового кроветворения после ожоговой травмы, но до сих пор не до конца ясны механизмы и характер изменений эритропоэза у этой категории пациентов [10–12]. В то же время в некоторых исследованиях у пострадавших с ожоговой травмой показана стойкая анемия на фоне повышенной концентрации эндогенного эритропоэтина [13]. Рецепторы эритропоэтина синтезируются только на клеточных мембранах ранних эритроидных предшественников, таких как унипотентная колониеобразующая единица эритропоэза (CFU-E – colony forming unit-erythroid), проэритробласты и базофильные нормобласты, и не синтезируются на поздних эритроидных предшественниках, к которым относятся полихроматофильные и оксифильные нормобласты [14].

Помимо развития анемии, ожоговое поражение влияет на число тромбоцитов. В остром периоде ожоговой травмы, по различным данным, может развиваться как тромбоцитопения, так и тромбоцитоз [9, 15]. Число работ, в которых изучалось влияние изменения числа тромбоцитов на течение ожоговой болезни и окончательный клинический исход, ограничено. В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между развитием тромбоцитопении в первые сутки после ожоговой травмы и неблагоприятным клиническим исходом, а также площадью ожогов [16]. Еще меньше доступных публикаций с результатами исследований состояния костномозгового кроветворения после ожоговой травмы. В основном эти работы выполнены на аутопсийном материале или в ходе экспериментальных исследований на животных моделях [10, 12].

Таким образом, на сегодняшний день имеются немногочисленные данные о взаимосвязи костномозгового кроветворения с неблагоприятным клиническим исходом у пострадавших с ожоговой травмой. Все вышеприведенные данные отражают высокую актуальность дальнейшего исследования эритропоэза и тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой травмой, а также оценку взаимосвязи эритроидных и тромбоцитарных предшественников с клиническим исходом, тяжестью и площадью ожога.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью выполнить сравнительный анализ состояния эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков в пунктате костного мозга. Оценить наличие взаимосвязи между состоянием эритро- и тромбоцитопоза и тяжестью состояния по шкале APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения гнойно-септической реанимации центра анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации. В исследование включено 23 пострадавших мужского пола, поступивших в реанимационное отделение в период с сентября по ноябрь 2023 г. Средний возраст пострадавших – 33 [24–47] года. Пациенты доставлялись в госпиталь в среднем на 2-е сутки (минимально на первые, максимально на третьи сутки) после получения ожоговой травмы, переводом из других лечебных учреждений. Критерии включения: термические ожоги (пламенем, контактные, горячими жидкостями), возраст более 18 лет, время от получения ожога до поступления в реанимацию госпиталя – не более 3 суток. Критерии исключения: большое кровотечение или сопутствующая тяжелая механическая травма.

Все пациенты в зависимости от клинического исхода разделены на две группы: выжившие и умершие. У каждого пациента определялась общая площадь ожогов, площадь глубоких ожогов, тяжесть состояния по шкале APACHE II, индекс Франка [1].

Общая характеристика пострадавших, а также сравнительный анализ площади ожогов, тяжести состояния у пострадавших двух групп представлены в табл. 1.

У пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом общая площадь ожогов, площадь глубоких ожогов, частота ингаляционной травмы, тяжесть состояния по шкале APACHE II, тяжесть ожоговой травмы по индексу Франка значительно больше в сравнении с пострадавшими с благоприятным исходом ($p<0,05$). Средняя длительность лечения в госпитале умерших пострадавших составила 9 суток, что соответствует стадии острой ожоговой токсемии и началу стадии септикотоксемии ожоговой болезни [1, 4]. Причина смерти – прогрессирующая полиорганная недостаточность. Длительность лечения выживших пострадавших в среднем составила 12 суток, в дальнейшем пациенты переводились в специализированное ожоговое отделение.

Таблица 1
Показатели тяжести травмы и состояния у выживших и умерших пострадавших с ожоговой травмой при поступлении в стационар
Table 1
Indicators of the severity of injury and condition of survivors and deceased victims with burn injury upon admission to the hospital

Параметры	Исход, пациенты		P
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11) Me [LQ–UQ]	
Возраст, лет	33 [25–38]	26 [23–43]	0,68
Длительность лечения, сутки	12 [11–14]	9 [8–14]	>0,05
Общая площадь ожогов, % п. т.	27 [17–39]	57 [45–71]	0,00001
Площадь глубоких ожогов, % п. т.	9,2 [0–16]	32 [22–35]	0,0004
Ингаляционная травма, n (%)	3 (23%)	9 (83%)	0,0001
APACHE II, баллы	6,5 [5–7]	24,3 [21,5–28]	0,00002
Индекс Франка, баллы	47 [30–62]	137 [129–175]	0,0001

Примечания: п. т. – поверхность тела; p – уровень значимости.

При поступлении всем пациентам с соблюдением правил асептики выполнялась стерильная пункция одноразовой стерильной пункционной иглой с последующим забором аспирата котного мозга сухим стерильным шприцом. Полученный пунктат (не более 0,5 мл) помещался в пробирку, содержащую 1–1,5 мг ЭДТА-К2, тщательно перемешивался, затем производилась маркировка пробирки и отправка материала в лабораторию для цитологического исследования пунктата костного мозга [17]. Затем врачами лабораторной диагностики подготавливалось не менее 10 мазков костного мозга с последующей их фиксацией и окраской по Романовскому – Гимзе. Подсчет клеток эритроидного ростка костного мозга производился в счетной камере Горяева согласно инструкции [17]. Подсчет мегакариоцитов производился в камере Фукса – Розенталя согласно инструкции [17].

При микроскопическом исследовании пунктата костного мозга всем пострадавшим считались общий цитоз, число базофильных, полихроматофильных, оксифильных нормобластов и мегакариоцитов.

Также при поступлении в отделение реанимации всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000, производство Японии.

Описательная статистика представлена в виде абсолютных (n) величин для количественных признаков и относительных величин (%) для качественных признаков. У каждого показателя рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Критерий считали достоверным при статистической значимости (p) различий в рассматриваемых выборках менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови, определенных при поступлении в госпиталь, у выживших и умерших пострадавших с ожоговой травмой представлены в табл. 2.

У пациентов с неблагоприятным клиническим исходом в сравнении с выжившими пострадавшими значимо снижены число эритроцитов, тромбоцитов и концентрация гемоглобина ($p < 0,05$). В отношении числа лейкоцитов не выявлено межгрупповых различий.

Результаты сравнительного анализа цитоза, числа эритробластов, нормобластов, мегакариоцитов в пунктате костного мозга у выживших и умерших пострадавших представлены в табл. 3.

У пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом в сравнении с выжившими пострадавшими значимо снижен цитоз костного мозга, а также число базофильных нормобластов, полихроматофильных нормобластов и мегакариоцитов



Таблица 2
Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью
Table 2
Comparative analysis of indicators of clinical blood analysis in survivors and deceased victims with burn disease

Параметры	Исход, пациенты		p
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11), Me [LQ–UQ]	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,14 [3,94–4,51]	3,5 [2,89–4,06]	0,01
Гемоглобин, г/л	126 [121–131]	108 [92–120]	0,02
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	145 [130–187]	107 [82–147]	0,009
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,95 [11–13]	8,96 [7,5–13,1]	0,1

Примечание: p – уровень значимости.

Таблица 3
Сравнительный анализ цитоза костномозгового пунктата, клеток эритроидного ростка и мегакариоцитов в пунктате костного мозга у выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью
Table 3
Comparative analysis of cytolysis of bone marrow punctate, erythroid germ cells and megakaryocytes in bone marrow punctate in survivors and deceased victims with burn disease

Параметры	Исход, пациенты		p
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11), Me [LQ–UQ]	
Цитоз, $\times 10^9/л$	103 [85–237]	30 [29–58]	0,03
Эритробласты, $\times 10^9/л$	0 [0–0,47]	0,06 [0,02–0,07]	0,07
Базофильные нормобласты, $\times 10^9/л$	0,95 [0,34–1,4]	0,15 [0,13–0,2]	0,04
Полихроматофильные нормобласты, $\times 10^9/л$	14,6 [6,9–22,2]	2,4 [1,5–2,8]	0,04
Оксифильные нормобласты, $\times 10^9/л$	0,95 [0,8–2,3]	0,3 [0,2–0,8]	0,2
Мегакариоциты, $\times 10^6/л$	25 [12,5–50]	3,6 [1–6,2]	0,04

Примечание: p – уровень значимости.

($p<0,05$). В отношении числа эритробластов, оксифильных нормобластов межгрупповых различий не выявлено ($p>0,05$).

При оценке взаимосвязей между клетками эритроидного ростка, мегакариоцитами, цитозом костного мозга и показателями тяжести ожоговой травмы и общего состояния пострадавших получены следующие результаты (табл. 4).

Для цитоза костного мозга выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,72$), общей площадью ожогов ($r=-0,77$) и умеренная отрицательная корреляционная связь с тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,61$) и площадью глубоких ожогов ($r=-0,68$).

Для мегакариоцитов выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,74$), общей площадью ожогов ($r=-0,79$), площадью глубоких ожогов ($r=-0,83$) и тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,8$).

Для полихроматофильных нормобластов выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,85$), общей площадью ожогов ($r=-0,89$), площадью глубоких ожогов ($r=-0,85$) и тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,72$).

Таблица 4
Корреляционные связи между показателями тяжести состояния, площади ожогов и клетками эритроидного и тромбоцитарного роста в пунктате костного мозга у пострадавших с ожоговой болезнью (r – коэффициент корреляции Спирмена)
Table 4
Correlations between the severity of the condition, the area of burns and the cells of erythroid and platelet growth in the bone marrow punctate in victims with burn disease (r – Spearman correlation coefficient)

Показатель	Индекс Франка, баллы	APACHE II, баллы	Общая площадь ожогов, %	Площадь глубоких ожогов, %
Цитоз костного мозга, $\times 10^9/\text{л}$	-0,72	-0,61	-0,77	-0,68
Мегакариоциты, $\times 10^6/\text{л}$	-0,74	-0,8	-0,79	-0,83
Эритробласты, $\times 10^9/\text{л}$	0,08	0,04	0,17	0,23
Базофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,09	0,08	-0,25	-0,06
Полихроматофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,85	-0,72	-0,89	-0,85
Оксифильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,3	-0,07	-0,47	-0,16

Примечание: все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Для эритробластов, базофильных и оксифильных нормобластов выявлены умеренные и слабые корреляционные взаимосвязи с индексом Франка, общей площадью ожогов, площадью глубоких ожогов и тяжестью состояния по шкале.

Ниже приводятся фотографии препаратов костного мозга у пострадавшего с летальным исходом и пострадавшего с благоприятным клиническим исходом.

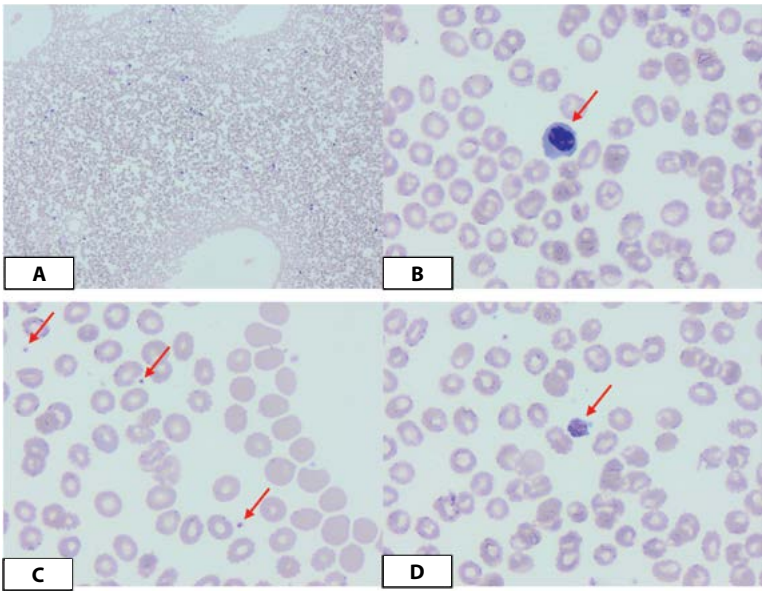


Рис. 1. Фотографии пунктата костного мозга на третьи сутки после ожога у пострадавшего с летальным исходом
Fig. 1. Photos of bone marrow punctate on the third day after the burn in a fatal victim



Клинический случай № 1. Пациент П., 23 года, получил термический ожог пламенем общей площадью 59%, из которых 36% глубокие ожоги (FI 155 баллов, APACHE II 28 баллов). В общем анализе крови на 3-и сутки от травмы отмечались: анемия средней степени (гемоглобин 92 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $69 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании костного мозга: пунктат скудной клеточности, цитоз при подсчете в камере Горяева $12,0 \times 10^9/\text{л}$ при норме $41,6\text{--}195,0 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1А). Эритроидный росток сужен – 13% (рис. 1В – полихроматофильный нормобласт отмечен стрелкой). При просмотре тромбоцитарного ростка во всех полях зрения отсутствовали мегакариоциты, тромбоциты единичные (отмечены стрелкой на рис. 1С, на рис. 1D стрелкой отмечена единичная макроформа тромбоцита). Проводилась комплексная антибактериальная, инфузионная, гемотрансфузионная, терапия, экстракорпоральная гемокоррекция. Пациент умер на 7-е сутки в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности.

Клинический случай № 2. Пациент С., 24 года, получил термический ожог пламенем общей площадью 45%, из которых 33% глубокие ожоги (FI 111 баллов, APACHE II 4 балла). В общем анализе крови на 2-е сутки от травмы – без значимых отклонений (гемоглобин 135 г/л, тромбоциты $177 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании костного мозга: пунктат нормоклеточный, цитоз при подсчете в камере Горяева $46,0 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 2А). Эритроидный росток сужен – 12,8%. Созревание эритроцитов по нормобластическому типу (рис. 2В – стрелкой отмечен базофильный нормобласт). При просмотре

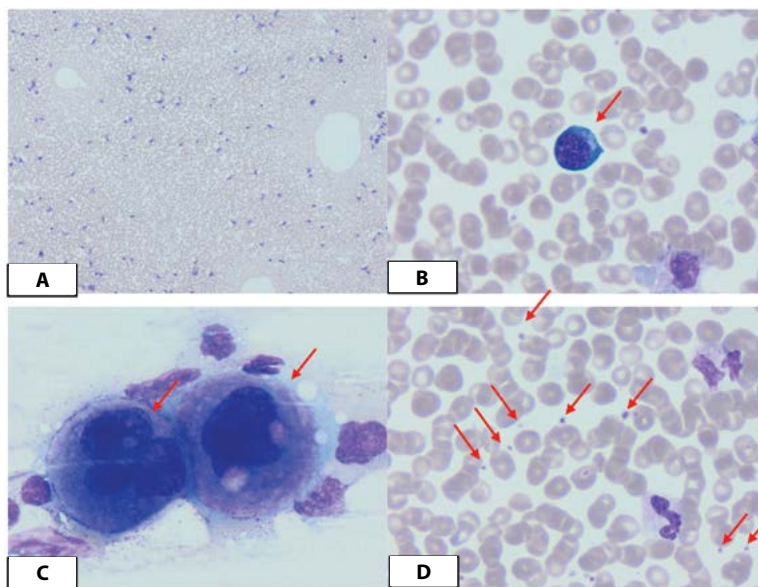


Рис. 2. Фотографии пунктата костного мозга на третьи сутки после ожога у пострадавшего с благоприятным клиническим исходом

Fig. 2. Photos of bone marrow punctate on the third day after the burn in the victim with a favorable clinical outcome

препаратов мегакариоциты в умеренном количестве (рис. 2С – мегакариоциты отмечены стрелкой). Во всех полях зрения обнаружены тромбоциты в умеренном количестве (отмечены стрелкой на рис. 2D). На 16-е сутки после травмы переведен для продолжения лечения в профильное коечное отделение.

По результатам выполненного исследования у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом, в сравнении с выжившими пострадавшими, уже на 1–3-и сутки после ожоговой травмы выявлены значимые различия в эритроидном и тромбоцитарном ростке костного мозга. У умерших пострадавших при поступлении в стационар по данным микроскопического исследования костного мозга выявлено снижение цитоза костного мозга, низкое содержание базофильных и полихроматофильных нормобластов, а также мегакариоцитов. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие межгрупповых различий в отношении эритробластов, в обеих группах пострадавших и абсолютное, и относительное число этих клеток ниже референсных значений.

По данным исследования периферической крови у пострадавших с неблагоприятным исходом в сравнении с выжившими пострадавшими выявлено снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина, что согласуется с результатами нескольких ранее выполненных исследований [12, 18].

Сниженное количество базофильных и полихроматофильных нормобластов свидетельствует о нарушении созревания эритроцитов у пострадавших с ожоговой травмой с неблагоприятным клиническим исходом. В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях также показано подавление созревания ранних эритроидных предшественников у пострадавших с ожоговой травмой [18]. В связи с тем, что базофильные нормобласты имеют эритропоэтиновые рецепторы, снижение числа этих клеток у тяжелых ожоговых пациентов позволяет сделать вывод о малой эффективности препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для коррекции анемии [14]. Низкая эффективность препаратов эритропоэтина для коррекции анемии при ожоговой травме показана в нескольких клинических и экспериментальных исследованиях [19]. В настоящее время точные причины, приводящие к подавлению эритропоэза у этой категории пострадавших, не ясны. Одной из причин считается негативное влияние провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, на созревание эритроидных предшественников [20]. Также имеются немногочисленные исследования, в которых показано подавление эритропоэза после ожоговой травмы с одновременной активацией миелопоэза на фоне повышенной секреции катехоламинов [21]. Подобные изменения исследователи объясняют β -адренергическим действием катехоламинов на бета-рецепторы мультипотентных стволовых клеток костного мозга. Катехоламины способствуют увеличению экспрессии транскрипционного фактора MafB (V-maf musculoaroneurotic fibrosarcoma oncogene homolog B) на клеточной мембране мультипотентных стволовых клеток, что в дальнейшем индуцирует их моноцитарную дифференцировку и подавляет эритропоэз [21]. В ряде экспериментальных исследований показано положительное влияние неселективных бета-1, -2 адреноблокаторов (пропранолол) и селективного бета-2-адреноблокатора бутоксамина на эритропоэз и коррекцию анемии после ожоговой травмы [12]. В то же время не выявлено влияния селективных бета-1 адреноблокаторов на стимуляцию эритропоэза [22]. Полученные результаты выглядят перспективными, но нуждаются в дальнейшем изучении.



Нами также выявлена сильная отрицательная взаимосвязь между низким цитозом костного мозга, числом полихроматофильных нормобластов и тяжестью состояния пострадавших на основании индекса Франка и шкалы APACHE II, общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Полученные результаты согласуются с данными некоторых ранее выполненных исследований [12, 23].

Согласно результатам нашего исследования, у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом, в сравнении с выжившими пострадавшими, в пунктате костного мозга выявлено сниженное число мегакариоцитов. Также выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между числом мегакариоцитов и тяжестью пострадавших при поступлении, определенными на основании индекса Франка, шкалы APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Большая часть ранее выполненных исследований посвящена изучению числа тромбоцитов в периферической крови [24, 25]. Число исследований мегакариоцитов в пунктате костного мозга до сих пор весьма немногочисленно. Так, в исследовании S. Wallnert и G.H. Warren 1985 г. на аутопсийном материале 22 пострадавших, умерших после ожоговой травмы, показано нормальное или даже увеличенное число мегакариоцитов [10]. Различие с результатами нашего исследования может быть обусловлено временем забора костного мозга после ожоговой травмы. Необходимы дальнейшие исследования тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой травмой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У выживших и умерших пострадавших на 1–3-и сутки после получения ожоговой травмы выявлены значимые различия в эритро- и тромбоцитопозе. Низкий цитоз костного мозга, а также малое количество базофильных, полихроматофильных базофилов и мегакариоцитов в 1–3-и сутки после ожога свидетельствует о неблагоприятном исходе ожоговой болезни и повышенном риске летального исхода в стадии ожоговой токсемии и септикотоксемии. У пострадавших с ожоговой болезнью значительно снижено число ранних эритроидных предшественников.

Перспективным направлением коррекции анемии у ожоговых пациентов представляется использование неселективных бета-1, -2 и бета-2-адреноблокаторов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами эритропоэтина. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. В связи с выявленной тромбоцитопенией и сниженным числом мегакариоцитов у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом перспективным выглядит использование стимуляторов тромбоцитопоза у этой категории пациентов. Данный вопрос также требует дальнейшего изучения.

Показана сильная отрицательная взаимосвязь между снижением цитоза костного мозга, числом мегакариоцитов и полихроматофильных нормобластов с тяжестью состояния пострадавших на основании индекса Франка и шкалы APACHE II, общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Использование этих показателей костного мозга возможно для интегральной оценки тяжести ожоговой травмы и тяжести состояния пострадавших.

Выявленные изменения эритро- и тромбоцитопоза, а также их доказанная взаимосвязь с тяжестью состояния и травмы, а также ее исходом свидетельствуют о высокой актуальности дальнейших исследований, направленных на коррекцию подходов к коррекции анемии, тромбоцитопении с целью улучшения клинического исхода у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burns are thermal and chemical. Sun burns. Burns of the respiratory tract. Clinical recommendations. M. 2021.
2. Abushinov V., Esipov A., Alekhovich A. New requirements for internal quality control and safety of medical activity: ways and tools for their implementation in a multidisciplinary hospital (second message). *Hospital medicine: Science and practice*. 2021;4(2):64–71.
3. Alekseev A. Organization of medical care for victims of burns in the Russian Federation. *Collection of theses of the IX Congress of traumatologists-orthopedists of Russia*. Saratov, 2010:15–16.
4. Klyachkin L., Pinchuk V., Molchanov N. (ed.) *Burn disease (clinic, pathogenesis, pathological anatomy and treatment)*. Leningrad. Publishing house "Medicine". 1969:482 p.
5. Sheridan R.L., Szyfelbein S.K. Trends in blood conservation in burn care. *Burns*. 2001;27(3):272–6.
6. Curinga G., Jain A., Feldman M., Prosciak M., Phillips B., Milner S. Red blood cell transfusion following burn. *Burns*. 2011;37:742–752.
7. Posluszny J.A. Jr, Gamelli R.L. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *J Burn Care Res*. 2010;31:229–242.
8. Sakhin V., Kryukov E., Rukavitsyn O., Kryukov E. (ed.) *Anemia of chronic diseases*. Moscow: GEOTAR-Media. 2020;160 p.
9. Lu R.P., Lin F.C., Ortiz-Pujols S.M. et al. Blood utilization in patients with burn injury and association with clinical outcomes. *Transfusion*. 2013;53:2212–2221.
10. Wallner S.F., Warren G.H. The haematopoietic response to burning: an autopsy study. *Burns*. 1985;12:22–27.
11. Johnson N.B., Posluszny J.A., He L.K. et al. Perturbed MafB/GATA1 axis after burn trauma bares the potential mechanism for immune suppression and anemia of critical illness. *J Leukoc Biol*. 2016;100:725–36.
12. Hasan S., Johnson M.C., Kini A.R. A shift in myeloid cell phenotype via down regulation of Siglec-1 in Island macrophages of bone marrow is associated with decreased late erythroblasts seen in anemia of critical illness. *Front Med*. 2019;6:260.
13. Deitch E.A., Sittig K.M. A serial study of the erythropoietic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1993;217:293–9.
14. Koury M.J. Erythropoietin: the story of hypoxia and a finely regulated hematopoietic hormone. *Exp Hematol*. 2005;33:1263–70.
15. Lawrence C., Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med*. 1992;20(9):1284–8.
16. Marck R.E., Montagne H.L., Tuinebreijer W.E., Breederveld R.S. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. 2013;39(4):714–22.
17. Soboleva T. Cytological examination of bone marrow punctate. *Medical alphabet*. 2011;4(22):6–10.
18. Williams K.N., Szilagyi A., Conrad P. Peripheral blood mononuclear cell-derived erythroid progenitors and erythroblasts are decreased in burn patients. *J Burn Care Res*. 2013;34:133–141. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182642ccd.
19. Lundy J.B., Hetz K., Chung K.K., Renz E.M., White C.E., King B.T., Huzar T., Wolf S.E., Blackburne L.H. Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. *Am Surg*. 2010;76:951–956.
20. Sakhin V., Kryukov E., Kazakov S. et al. Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination. *Oncohematology*. 2023;18(2):45–52. doi: 10.17650 / 1818-8346-2023-18-2-00-00. (in Russian)
21. Sieweke M.H., Tekotte H., Frampton J., Graf T. MafB represses erythroid genes and differentiation through direct interaction with c-Ets-1. *Leukemia*. 1997;11(Suppl 3):486–488.
22. Pasupuleti L.V., Cook K.M., Sifri Z.C. et al. Do all β -blockers Attenuate the Excess Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization from the Bone Marrow Following Trauma/ hemorrhagic Shock? *J. Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(4):970–975. doi: 10.1097/TA.0000000000000181.
23. Apple C.G., Miller E.S., Loftus T.J. Impact of Injury Severity on the Inflammatory State and Severe Anemia. *J Surg Res*. 2020;248:109–116. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.046.
24. Guo F., Wang X., Huan J. et al. Association of platelet counts decline and mortality in severely burnt patients. *J Crit Care*. 2012;27(5):529.e1–7. doi: 10.1016/j.jccr.2011.12.006.
25. Levi M., Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(10):851–859.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.003>
УДК 611.018.52-026.656: 615.387



Дашкевич Э.В.¹✉, Романчук И.А.¹, Бухвальд Н.А.¹, Карпенко Ф.Н.¹, Климович Н.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Криоконсервирование тромбоцитов: технологии и методы контроля

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: замысел, концепция, редактирование – Дашкевич Э.В.; сбор и обработка материала – Романчук И.А., Бухвальд Н.А.; организационно-методическое сопровождение – Климович Н.Н.; окончательное одобрение рукописи – Карпенко Ф.Н.

Подана: 07.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: eleonoravdoc@gmail.com

Резюме

Трансфузии тромбоцитов как компонента заместительной терапии являются в настоящее время общепринятым методом профилактики и лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении различного генеза. Существующие в настоящее время технологии заготовки тромбоцитных концентратов крови с условиями хранения (постоянное помешивание при температуре 20 ± 2 °C) предусматривают возможности сохранения качества тромбоцитов только в течение пяти суток от момента заготовки, что обуславливает проблему создания резерва ТКК, в частности при сложных фенотипических подборках по HLA- и HPA-системам. Возможным решением данных проблем является внедрение процедуры криоконсервирования тромбоцитов, что позволит создать стратегический запас, а также снизить риск передачи трансфузионно-трансмиссивных инфекций за счет проведения карантинизации компонента. В обзоре литературы рассматриваются вопросы использования различных технологий криоконсервирования тромбоцитов, преимущества и недостатки различных криопротекторов, методы контроля качества тромбоцитов криоконсервированных.

Ключевые слова: тромбоциты криоконсервированные, технология, контроль качества

Dashkevich E.¹, Romanchuk I.¹, Bukhvald N.¹, Karpenko F.¹, Klimkovich N.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Platelet Cryopreservation: Technologies and Control Methods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, editing – Dashkevich E.; collection and processing of material – Romanchuk I., Bukhvald N.; organizational and methodological support – Klimkovich N.; final approval of the manuscript – Karpenko F.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: eleonoravdoc@gmail.com

Abstract

Platelet transfusions, as a component of replacement therapy, are currently a generally accepted method for the prevention and treatment of hemorrhagic syndrome in thrombocytopenia of various origins. Current technologies for the preparation of platelet blood concentrates with storage conditions (constant stirring at a temperature of $20\pm 2^{\circ}\text{C}$) provide for the possibility of preserving the quality of platelets only for five days from the moment of preparation, which raises the problem of creating a TBC reserve, in particular, with complex phenotypic selections based on HLA and HPA systems.

A possible solution to these problems is the introduction of a procedure for cryopreservation of platelets, which will create a strategic reserve and also reduce the risk of transmission of transfusion-borne infections through quarantine of the component. The literature review examines the use of various platelet cryopreservation technologies, the advantages and disadvantages of various cryoprotectors, and methods for quality control of cryopreserved platelets.

Keywords: cryopreserved platelets, technology, quality control

■ ВВЕДЕНИЕ

Трансфузии тромбоцитов как компонента заместительной терапии являются в настоящее время общепринятым методом профилактики и лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении различного генеза. За последние годы в Республике Беларусь существенно (на 41%) выросла потребность организаций здравоохранения в трансфузиях тромбоцитных компонентов крови: с 78 978 доз в 2011 г. до 121 577 доз в 2022 г. (по данным «Мониторинга основных показателей деятельности организаций переливания крови, структурных (обособленных) подразделений организаций здравоохранения и иных организаций, осуществляющих заготовку, переработку, хранение, реализацию крови, ее компонентов» РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий 2011–2022 гг.).

При множественных трансфузиях одноклассовых по АВ0 и резус-системам тромбоцитов от разных доноров у пациента может возникнуть аллоиммунизация,



которая характеризуется появлением у реципиента иммунных антитромбоцитарных и анти-HLA-антител [1–3]. Во избежание посттрансфузионных осложнений в дальнейшем таким пациентам необходимо проводить трансфузии с подбором пар «донор – реципиент». Однако подбор нативных тромбоцитов по HLA и HPA при аллоиммунизации не всегда возможен ввиду того, что вероятность совпадения по HLA у родных братьев и сестер составляет 1 : 4, у неродственных доноров – 1 : 1000 [4]. Существующие в настоящее время технологии заготовки тромбоцитных концентратов крови (ТКК) с условиями хранения (постоянное помешивание при температуре 20 ± 2 °C) предусматривают возможности сохранения качества тромбоцитов только в течение пяти суток от момента заготовки, что обуславливает проблему создания резерва ТКК, в частности при сложных фенотипических подборках по HLA- и HPA-системам. Короткий срок хранения данного компонента крови накладывает определенные ограничения в случае массового поступления пациентов (при чрезвычайных ситуациях) или проведении экстренных операций, при которых есть потребность в трансфузиях тромбоцитов. Ограниченность срока хранения тромбоцитного концентрата также исключает возможность его карантинизации.

Возможным решением данных проблем является внедрение процедуры криоконсервирования тромбоцитов, что позволит создать стратегический запас за счет длительности хранения вышеуказанного компонента крови, а также снизить риск передачи трансфузионно-трансмиссивных инфекций (ТТИ) за счет проведения карантинизации компонента. Без технологии криоконсервирования тромбоцитов невозможно создание банков ТКК, типированных по системе ABO, HLA и HPA, для оказания помощи при аллоиммунизации и рефрактерности, что требует иммунологического подбора тромбоцитов [5, 6]. Кроме того, для пациентов гематологического профиля с ожидаемой рефрактерностью переливание криоконсервированных тромбоцитов, собранных во время ремиссии заболевания, является методом выбора.

Согласно литературным данным [7–10], наиболее популярными являются следующие методики криоконсервирования тромбоцитов:

1. Введение раствора диметилсульфатоксида (ДМСО) в готовый ТКК до конечной концентрации 6%. Затем ТКК замораживается и хранится при температуре -80 °C. После размораживания тромбоциты отмываются от ДМСО и разводятся плазмой.
2. Во втором случае ДМСО вводится в заготовленный ТКК до конечной концентрации 6%. Затем ТКК центрифугируют при 1250 g в течение 10 минут, удаляют супернатант. Остается осадок 10–15 мл, который ресуспендируют покачиванием в течение 3–5 минут. Контейнер с суспензией тромбоцитов помещают в полимерный пакет, затем картонную коробку и замораживают в морозильнике при температуре -80 °C. Размораживают ТКК на водяной бане при 36 °C в течение 5 минут. Размороженную суспензию тромбоцитов разводят 10–20 мл раствора натрия хлорида 0,9% и вводят внутривенно пациенту.
3. В третьем случае ДМСО вводится в готовый ТКК до конечной концентрации 10%, после чего ТКК подвергают заморозке и хранению в ультранизких температурах (-196 °C). После размораживания тромбоциты ресуспендируют в 2–3 объемах одногруппной плазмы.
4. Способ криоконсервирования тромбоцитов с использованием комбинированного криоконсерванта (КК) CryoSure-DEX 40 (на основе 55%-го ДМСО и 5%-го декстрана 40), который включает: разделение ТКК на тромбоцитосодержащую часть

и бесклеточную плазму; введение КК в тромбоцитосодержащую часть ТКК до конечной концентрации ДМСО 5–6%; замораживание и криохранилище тромбоцитосодержащей части и бесклеточной плазмы при ультранизких или умеренно низких температурах; одновременное размораживание тромбоцитов и плазмы; дилицию размороженных тромбоцитов с помощью плазмы того же донора. При разведении плазмой концентрация ДМСО снижается до 0,4–0,6%, становясь безопасной как для самих тромбоцитов, так и для реципиента. Размороженные ТКК криоконсервированные (ТКК^к), разведенные плазмой того же донора, могут храниться, по литературным данным, при температуре 20–24 °С в течение 4 часов при помешивании, сохраняя структурную и функциональную полноценность. Осмолярность полученной дозы ТКК^к при таких условиях составляет 360–380 мОсмоль/л, что соответствует физиологической норме и не вызывает развития у реципиентов посттрансфузионных реакций.

По данным литературы, среднее значение функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) в крови пациента при трансфузиях ТКК^к, заготовленных этим методом, была такая же, как при переливании ТКК 1–2-х суток хранения, и в 1,9–2,2 раза выше, чем при переливании ТКК 3–4-х суток хранения при 20–24 °С [9, 11].

Анализ отечественной и зарубежной литературы [7–9, 12–14] показал, что основной проблемой криоконсервирования тромбоцитов является выбор КК, защищающего тромбоциты от разрушения в процессе криоконсервирования. Установлено, что гибель тромбоцита при замораживании происходит в результате потерь воды или из-за образования внутри тромбоцита льда. Согласно теории Н. Мегулан, при медленном замораживании и формировании льда во внеклеточном пространстве происходит концентрирование внеклеточных растворов и увеличение их осмотического давления. В результате возникшего осмотического градиента вода покидает тромбоцит, что приводит к обезвоживанию и уменьшению его объема и повреждению мембраны. Наоборот, при быстром замораживании формирующийся внутри тромбоцита лед разрушает его структуру. Добавление КК к суспензии тромбоцитов увеличивает концентрацию растворимых веществ, что приводит к снижению точки замерзания и уменьшению количества льда, который образуется при субзамораживающих температурах [15, 16].

Для того чтобы эффективно защищать тромбоциты при замораживании, КК должны быть нетоксичными для биологических структур и легко проникать в них. Большие концентрации КК способны значительно уменьшить количество образуемого льда и повреждение тромбоцитов дегидратацией. Однако известно, что тромбоциты имеют низкую резистентность к неізотоническим условиям. В отличие от эритроцитов, которые выдерживают осмолярность 1500 мОсмоль и более, тромбоциты начинают терять свои функциональные свойства уже при 800 мОсмоль. Введение и удаление КК обуславливает транзитный гипер- и гипотонический эффект. Замораживание и размораживание приводят к существенным осмотическим перегрузкам в них. В связи с этим становится понятно, что тромбоциты подвергаются криоконсервации труднее, чем другие клетки с более высокой осмотической резистентностью [15, 17].

КК в зависимости от механизмов ограждающего действия на клетки делят на две группы:

1. Эндоцеллюлярные (проникающие внутрь клетки).
2. Экзоцеллюлярные (не проникающие внутрь клетки, внеклеточные).



К эндоцеллюлярным криопротекторам относятся глицерин, ДМСО, диметилацетамид (ДМАЦ).

К внеклеточным КК относятся поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилкрахмал (ГЭК), декстран, полиэтиленоксид (ПЭО).

Существуют комбинированные (смешанные) КК, которые позволяют сохранять как внутриклеточные структуры, так и структуры на поверхности плазматической мембраны в процессе криоконсервирования:

- ПЭО (с молекулярной массой 400) и гексаметиленбистетра-оксиэтилмочевина (ГМБТОЭМ);
- ДМСО и декстран (Dimethyl Sulfoxide / Dextran 40 Solution (Cryopreservative Solution) 5 ml);
- CryoSure-Dex 40.

Разработка методов криоконсервации тромбоцитов ведется с 60-х гг. XX в. КК на основе ДМСО считаются «золотым стандартом» для криохранения клеток человека. Однако показано, что при одном и том же способе криоконсервирования тромбоцитов с ДМСО сохранность функционально активных тромбоцитов (ФАТ) может значительно варьировать [18, 19].

В настоящее время практически все страны мира используют метод криоконсервирования, разработанный R. Valeri и соавт. [20], который предусматривает использование 6%-го ДМСО и удаление его до замораживания. Этот подход минимизирует токсичность ДМСО для пациента и уменьшает манипуляции после размораживания ТКК^к. ТКК замораживают и хранят при температуре -80°C . Напротив, в Швейцарии используют более высокую концентрацию ДМСО – 10%. В отношении размораживания ТКК^к между странами достигнут консенсус: быстро размораживать (10–30 минут) на водяной бане ($30\text{--}37^{\circ}\text{C}$) и ресуспендировать в предварительно нагретой плазме ($30\text{--}37^{\circ}\text{C}$) с легким перемешиванием. В Польше удаляют ДМСО путем отмывания тромбоцитов солевым раствором, содержащим витамин С. В оригинальном протоколе R. Valeri и соавт. тромбоциты ресуспендируют в физиологическом растворе; однако большинство специалистов предпочитают плазму АВ(IV). В Швейцарии же размораживают КТ при температуре 37°C и сразу переливают пациентам без удаления ДМСО. В США используют небольшой объем нормального физиологического раствора для ресуспендирования ТКК^к, размороженных при температуре 37°C [21, 22].

Таким образом, анализ зарубежной литературы показал, что наиболее эффективным криопротектором при низких температурах является ДМСО в конечной концентрации 4–6%. Вещество ДМСО обладает уникальными фармакологическими свойствами. В основном методы криоконсервирования тромбоцитов с ДМСО согласуются между собой и указывают, что количественные потери клеток после замораживания составляют от 5 до 30%. Результаты исследования качества ТКК^к различными тестами показали, что ФАТ после размораживания сохраняется на уровне 30–70%. Клинические исследования тромбоцитов, меченных радиофармпрепаратом, показали, что размороженные тромбоциты оказывают гемостатический эффект и рециркулируют в кровяном русле реципиента. Несмотря на достаточный опыт производства и клинического применения ТКК во всем мире, методики криоконсервирования тромбоцитов полностью не удовлетворяют современным требованиям по параметрам: ФАТ в исходном ТКК, до их криоконсервирования; большая потеря тромбоцитов в результате удаления КК; низкая сохранность тромбоцитов после

размораживания; посттрансфузионные токсические осложнения, к которым приводит переливание пациенту тромбоцитов без удаления КК; трудозатратность существующих технологий криоконсервирования тромбоцитов [7, 16, 23].

Во многом трудности обусловлены отсутствием адекватного анализа качества тромбоцитов как в составе ТКК до и после криоконсервирования, так и в циркулирующей крови донора и реципиента. Эффективность трансфузии тромбоцитных компонентов зависит как от исходного качества тромбоцитов, так и от возможности оперативно проводить мониторинг их качества в ТКК* и в крови пациента. С другой стороны, криоконсервация тромбоцитов без оценки качества тромбоцитов не позволяет добиться высокой сохранности ФАТ в составе ТКК. В связи с этим актуальным является разработка способа криоконсервации тромбоцитов, включающая оценку их морфофункциональных характеристик [8, 24].

Основные функции тромбоцитов в процессе остановки кровотечения у пациента – это адгезия к поверхности повреждения, агрегация тромбоцитов между собой и поддержание реакций плазменного звена свертывания крови. При этом для выполнения своих функций тромбоциты способны проходить через ряд необратимых изменений, называемых активацией. В процессе активации происходит масштабная перестройка цитоскелета и изменение формы тромбоцитов, активация основного агрегационного рецептора – гликопротеина IIb/IIIa, а также экзоцитоз гранул и экспонирование фосфатидилсерина на внешнем слое мембраны. В физиологических условиях активация происходит при прикреплении тромбоцитов к месту повреждения под действием агонистов, таких как коллаген, тромбин, АДФ и др. Однако может происходить неспецифическая активация тромбоцитов в процессе забора крови, их выделения (фракционирования) и дальнейшего хранения. Такие неспецифически активированные тромбоциты необратимо теряют, по литературным данным, возможность выполнять свои основные функции в процессе остановки кровотечения [1, 25–27].

Неактивированные тромбоциты – клетки «покоя», или дискоциты, – составляют большую часть тромбоцитов периферической крови здоровых людей. Для определения функциональной активности дискоцитов используют методы морфофункциональной оценки нефиксированных тромбоцитов. В клинической практике широко используют метод агрегометрии, проточной цитометрии, способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов человека [15, 25].

Методы агрегометрии позволяют определить лишь общую характеристику функциональной активности всей популяции тромбоцитов, не оценивая содержание функционально активных клеток и их структурной целостности, и имеют технические ограничения: отсутствие возможности анализа в бесплазменной среде, ограниченность анализа концентрацией тромбоцитов в пробе или малым объемом пробы [15].

Метод проточной цитометрии не позволяет оценить морфологию клеток. Однако использование антител, конъюгированных с различными флюорохромами, позволяет качественно и количественно оценить экспрессию различных маркеров на мембране клеток: антитело CD62p (связывается с компонентом альфа-гранул, Р-селектином) – маркер выплеска альфа-гранул тромбоцитов; Annexin V (связывается с фосфатидилсерином) – маркер клеточной смерти; антитело PAC-1 (связывается с активной формой гликопротеина 2b3a – рецептора агрегации тромбоцитов, CD41/61). В соответствии со специфической меткой тромбоциты характеризуются



как: фосфатидилсерин-положительные тромбоциты; PAC-1 (CD41/61) положительные тромбоциты; CD62-положительные тромбоциты [28–30].

Во всем мире специфические показатели контроля качества тромбоцитов включают как количественные, так и качественные параметры. До замораживания большинство лабораторий отслеживают объем гемокомпонента, количество тромбоцитов и лейкоцитов, некоторые также измеряют pH [31]. В Чешской Республике и Бразилии определяют функцию тромбоцитов методами тромбоэластографии (ТЭГ) и агрегометрии. В Сингапуре не только выполняют ТЭГ и определяют агрегацию тромбоцитов, но и измеряют средний объем тромбоцитов и концентрацию электролитов. Количество ДМСО в КТ тщательно отслеживается Нидерландами и Австралией. В США и Бельгии изучают генерацию тромбина в качестве главного критерия качества в дополнение к количеству тромбоцитов и pH. Количество тромбоцитов после размораживания учитывается во всех странах, но только Австралия и Франция используют минимальное количество – $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов в дозе. Согласно правилам Австралии, после размораживания в КТ должно сохраняться не менее 40% от исходного количества тромбоцитов; в Польше рекомендуется не менее 70% от исходного количества тромбоцитов. В Испании и Швейцарии оценивают качество КТ по показателю прироста тромбоцитов в крови пациентов после трансфузии КТ. Значение pH определяется только в нескольких странах и должно быть больше 6,4. В Австралии дополнительно контролируется бактериальная контаминация после размораживания тромбоцитов [32, 33].

Наиболее пригодными для анализа качества ТКК представляются морфофункциональные методы исследования, поскольку определяемые в них параметры непосредственно отражают морфологию тромбоцитов, их структурную целостность, а также функциональную активность [6, 17, 28].

Морфофункциональный анализ нефиксированных тромбоцитов можно проводить с помощью фазово-контрастной, флуоресцентной, интерференционной микроскопии, однако большинство известных методик не содержит прямого исследования функций тромбоцитов. В 2011–2012 гг. в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» был разработан способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов при витальном окрашивании клеток с помощью флуоресцентных красителей с последующей микроскопией [6, 34].

Разработанный краситель позволяет дифференцированно выявлять гранулы тромбоцитов, оценивать целостность тромбоцитарных мембран без нарушения жизнеспособности окрашенных тромбоцитов. Разработанный метод включает параллельный анализ структурной целостности и функциональной активности тромбоцитов, при этом морфофункциональное исследование можно проводить как в плазме, так и в любой другой среде, независимо от общей концентрации тромбоцитов.

Предложенная методика показала свою высокую эффективность в клинической лабораторной диагностике, производственной трансфузиологии, а также в научно-исследовательской сфере, и представляется эффективной для оценки качества клеток КТ на разных этапах криоконсервирования [6, 35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективная востребованность криоконсервированных тромбоцитарных компонентов определяется возможностью создания резерва, в том числе для редких

фенотипических вариантов по HLA- и HPA-системам тромбоцитов, снижения риска передачи ТТИ за счет проведения карантинизации компонента.

Согласно литературным данным, по производству и клиническому применению ТКК^к выбор технологии криоконсервирования необходимо проводить с учетом функциональных свойств тромбоцитов в ТКК^к и в крови пациента.

Наиболее пригодными для анализа качества ТКК^к представляются морфофункциональные методы исследования, поскольку определяемые в них параметры непосредственно отражают морфологию тромбоцитов, их структурную целостность, а также функциональную активность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mineev N.V. et al. Antigens and antibodies to platelets (literature review). *Oncohematology*. 2013;3:60–68. (in Russian)
2. Sachs U.J. et al. Report on the 15th International Society of Blood Transfusion platelet immunology workshop. *Vox Sang.* 2012;103:343–352.
3. Donskov S.I. et al. *Blood group antigens. A guide for specialists in industrial and clinical transfusiology*. M., 2014; 270 p. (in Russian)
4. Tlitskaya E.M., Semenov G.V., Dashkevich E.V. HLA-associated antiplatelet antibodies. Literature review. *Bulletin of the VSU*. 2021;20(1):24–30. (in Russian)
5. Hubutiya M.Sh., Makarov M.S., Hvato V.B., et al. *RF patent for invention No. 2485502 "Method for assessing the morphofunctional status of human platelets" 06/20/2013*. (in Russian)
6. Makarov M.S. et al. Morphofunctional analysis of human platelets using vital staining. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;9:388–391. (in Russian)
7. Vysochin I.V. et al. Harvesting and clinical use of cryopreserved erythrocytes and platelets. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2014;30:70–74. (in Russian)
8. Zhiburt E.B., Madzaev S.R. *Harvesting and transfusion of platelets. A guide for doctors*. M., RAEN. 2013; 376 p. (in Russian)
9. Vysochin I.V. *Features of platelet harvesting and cryopreservation for clinical use*. PhD Thesis. M., 2019. (in Russian)
10. Bagautdinov Sh.M. et al. Improving the technology of cryopreservation of platelet concentrate at ultra-low temperature. *Hematology and transfusiology*. 2010;5:37. (in Russian)
11. Tynngård N. et al. Cryopreservation of buffy coat derived platelets: Paired in vitro characterization using uncontrolled versus controlled freezing rate protocols. *Transfusion*. 2020;61:546–556.
12. Karpova O.V. et al. Comparison of morphofunctional properties of platelets depending on different processing methods. *Oncohematology*, 2014;4:37–44. (in Russian)
13. Makarov M.S., Kobzeva E.N., Vysochin I.V. Biological safety and clinical efficacy of cryopreserved human platelets. *Young Scientist*. 2016;2:358–359. (in Russian)
14. Vetoshkin K.A. et al. The results of cryopreservation of donor platelet concentrates at low and ultra-low temperatures. *Transfusiology*. 16(2):22–27. (in Russian)
15. Makarov M.S. et al. A method for assessing the morphofunctional status of human platelets and its application in clinical practice. *Medical Alphabet. Modern laboratory*. 2012;3:32–44. (in Russian)
16. Tyurin I.A., Klyuev A.E., Vysochin I.V. *The technique of gas chromatographic determination of dimethyl sulfoxide and the possibility of its application in medicine. Abstracts of the sixth Scientific and Practical Conference: Modern technologies and methods of diagnosis of various groups of diseases, laboratory analysis*. M., 2013;42–43. (in Russian)
17. Makarov M.S., Kobzeva E.N., Borovkova N.V., Hvato V.B. The effect of centrifugation on the biological usefulness of human platelets. *Bulletin of the Russian Blood Service*, 2015;1:41–44. (in Russian)
18. Yardumian D.A., Mackie I.J., Machin S.J. Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology. *J. of Clinical Pathology*. 1986;39:701–712.
19. Handin R.J., Fortier N.L., Valeri C.R. Platelet responds to hypotonic stress after storage. *Transfusion*. 1970;10(6):305–309.
20. Robert Valery C., Rango G., Khuri Sh. Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the supernatant solution before freezing and storage at -80 °C without postthaw processing. *Transfusion*. 2005;45:1890–1898.
21. Hillyer C.D. et al. *Blood Banking and Transfusion Medicine, Basic Principles And Practic*. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier, 2007. pp. 308–310.
22. Marks D.C. Cryopreserved platelets: are we there yet? *Transfusion*. 2018;48:2092–2094.
23. Marks D.C., Johnson L. Assays for phenotypic and functional characterization of cryopreserved platelets. *Platelets*. 2018;1:1–8.
24. Six K.R. et al. Platelet Biochemistry and Morphology after Cryopreservation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020;21:1–15.
25. Mazurov A.V. *Physiology and pathology of platelets*. M.: Literature. 2011. (in Russian)
26. Tynngård N. et al. Haemostatic responsiveness and release of biological response modifiers following cryopreservation of platelets treated with amotosalen and ultraviolet A light. *Blood Transfus.* 2020;18:191–200.
27. Six K.R. et al. Impact of cold storage on platelets treated with Intercept pathogen inactivation. *Transfusion*. 2019;59:2662–2671.
28. Hvato V.B., Makarov M.S., Borovkova N.V. Morphological assessment of the adhesive activity of human platelets using vital staining. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013;7:58–60. (in Russian)
29. Makarov M.S. et al. The use of vital staining for morphofunctional analysis of human platelets of short storage. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;30:83–87. (in Russian)
30. Wang J. 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;1:40–46.
31. Zarubin M.V. et al. Ensuring the effectiveness and safety of platelet transfusion. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2016;11(3):118–126. (in Russian)
32. Dumont L.J. et al. A randomized controlled trial evaluating recovery and survival of 6 % dimethylsulfoxide-frozen autologous platelets in healthy volunteers. *Transfusion*. 2013;53(1):128–137.
33. Stroncek D.F., Rebulla P. Platelets transfusion. *Lancet*. 2007;4:4237–4438.
34. Makarov M.S. Fluorescence in cell research: ways and possibilities. *Molecular medicine*. 2013;4:10–15. (in Russian)
35. Hubutiya M.Sh., Makarov M.S., Hvato V.B., Vysochin I.V., Kobzeva E.N., Borovkova N.V., Konyushko O.I. *RF patent for invention No. 2485502 "Method for assessing the morphofunctional status of human platelets" 06/20/2013*. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.021>
УДК 615.382:616-08-039.35



Якубцевич Р.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Современные аспекты применения терапевтического плазмафереза в интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.02.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Эффективное лечение пациентов отделений интенсивной терапии тесно связано с необходимостью экстракорпорального очищения крови. Одной из таких методик является плазмаферез. Среди большого выбора его разновидностей (центрифужный плазмаферез, плазмофильтрация, каскадный плазмаферез и другие) сегодня непросто разобраться и принять решение в сложной ситуации о правильном назначении того или иного метода детоксикации, определиться с показаниями, основанными на доказательной медицине, и прогнозировать негативные последствия от очищения крови. В представленной лекции изложены современные подходы к показаниям и противопоказаниям, механизму действия плазмафереза, техническим особенностям и осложнениям различных видов плазмафереза при разнообразных критических состояниях в интенсивной терапии.

Ключевые слова: экстракорпоральное очищение крови, плазмаферез, плазмофильтрация, интенсивная терапия, критическое состояние

Yakubtsevich R.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The Modern of Aspects of the Use of Therapeutic Plasmapheresis in Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Effective treatment of the patients in intensive care units is related to the need for extracorporeal blood purification. One such technique is plasmapheresis. Among the wide variety of its types (centrifugal plasmapheresis, plasmafiltration, cascade plasmapheresis and others) today it is not easy to understand and make a decision in a difficult situation

about the correct prescription of one or another detoxification method, determine the indications based on evidence-based medicine and predict the negative consequences of blood purification. The presented lecture outlines modern approaches to indications and contraindications, the mechanism of action of plasmapheresis, technical features and complications of various types of plasmapheresis for various critical conditions in intensive care.

Keywords: extracorporeal blood purification, plasmapheresis, plasmafiltration, intensive care, critical condition

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы терапевтического воздействия плазмафереза (ПФ) довольно многообразны. Они складываются из нескольких составляющих: эффекта элиминации патологических агентов, так называемого деплазмирования клеточных элементов, деблокирования макрофагальной системы и дренирующего эффекта. Следует отметить, что ПФ как самый универсальный метод экстракорпоральной детоксикации позволяет элиминировать абсолютно все вещества, присутствующие в плазме, независимо от их природы, молекулярного веса и величины электрического заряда их молекул. К одному из главных механизмов терапевтического воздействия ПФ относится деплазмирование клеточных элементов, в результате которого вместе с плазмой элиминируются патологические элементы, которые адсорбированы на поверхности клеток. Это, в свою очередь, ведет к значимому изменению характера жизни «восстановленных» клеток, происходит их усиленная пролиферация, и оптимизируются межклеточные взаимодействия с другими клетками и регулирующими системами организма. На фоне проведения ПФ деблокируется и макрофагальная система, в основном за счет фагоцитирующих мононуклеаров, что ведет к восстановлению чувствительности рецепторов, связывающих многочисленные лекарственные препараты, а это создает условия для повышения чувствительности организма к последующей медикаментозной терапии. Также одним из важных механизмов воздействия ПФ является его дренирующее действие, заключающееся в усиленном поступлении плазмы, которая содержит токсические продукты, из тканей в кровь.

На основании многочисленных работ установлено, что плазмаферез рекомендуют для элиминации субстанций с молекулярным весом $>15\,000$ дальтон. Эти вещества труднее удалить с помощью традиционных методов ЗПТ: гемодиализа, гемофильтрации, гемосорбции. К таким субстанциям относятся: иммунные комплексы (молекулярная масса >300 кДа), иммуноглобулины (от $70\,000$ до $350\,000$ Да); криоглобулины; эндотоксины, липопротеиды и пр.

Следует отметить, что при проведении ПФ элиминируются и вещества, оказывающие биорегуляторные эффекты. Их концентрация, как правило, повышена при ряде острых и хронических заболеваний, сопровождающихся эндотоксикозом. Причем хорошо известно, что избыток регуляторных веществ ведет к снижению, а позже и подавлению чувствительности системы детоксикации и нейроэндокринной регуляции. При снижении концентрации этих продуктов ниже критического уровня на фоне проведения плазмафереза и происходит так называемый деблокирующий эффект в системе детоксикации.



Еще одним важным эффектом ПФ является его позитивное воздействие на реологические свойства крови ввиду того, что происходит удаление плазмы с частью форменных элементов крови, факторов свертывания, грубодисперсных белков, значимо определяющих уровень вязкости плазмы. ПФ переводит активированные тромбоциты в неактивные формы, что способствует нормализации тромбоцитарного звена гемостаза.

Иммунокорригирующие эффекты плазмафереза доказаны многочисленными исследованиями, и их реализация может быть основана на обмене пула лейкоцитов и поступлении иммуноглобулинов из тканей в системный кровоток. При ПФ элиминируется большое количество антител и продуктов их взаимодействия с антигенами (комплекс антиген – антитело), которые накапливаются в избыточном количестве, усугубляя иммунодефицит. При этом нормализация иммунного ответа может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет после курса плазмафереза. Показано воздействие ПФ на изменение соотношения цитокинсекретирующих клеток Th1/Th2 типа. После ПФ отмечено увеличение Th-клеток, синтезирующих интерферон- γ , и уменьшение пула клеток CD4, экспрессирующих интерлейкин IL-4 и IL-10. В ряде исследований было доказано, что ПФ обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса Т-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и выработку собственных антител, подавляет выработку IL-2 и γ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях.

Однако нужно понимать, что плазмаферез не является селективным методом экстракорпорального очищения крови, в связи с чем вместе с патологическими субстратами плазмы удаляются и нормальные компоненты: факторы свертывания (V, VII, VIII, IX, X, фактор Виллебранда), различные антитела, что может привести к ложноотрицательным лабораторным тестам, многие гормоны.

Таким образом, следует отметить, что применение ПФ может сопровождаться разнонаправленными и многочисленными специфическими и неспецифическими эффектами воздействия на организм. Механизмы воздействия ПФ могут существенно изменяться в зависимости от исходного состояния пациента, интенсивности применения и вида ПФ, плазмозамещающей терапии и сопутствующего базисного лечения.

■ КРАТКИЙ ОБЗОР ОСНОВНЫХ МЕТОДИК ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Существуют различные виды плазмафереза, которые отличаются методом обработки крови.

Гравитационный

Его принцип основан на разделении крови на плазму и клеточные элементы путем ускоренного осаждения последних. Существует несколько его разновидностей:

- ручной (неаппаратный) – проводится путем естественного осаждения клеточных элементов;
- аппаратный – разделение крови достигается быстрым вращением определенного ее объема. При этом компоненты крови располагаются по отношению к центру вращения в соответствии со своей плотностью: эритроциты – дальше всего, плазма крови – ближе всего, между эритроцитами и плазмой крови находятся тромбоциты, лимфоциты и гранулоциты.

Существует два метода гравитационного аппаратного афереза: дискретный и непрерывно-поточный:

- при дискретном гравитационном плазмаферезе кровь пациента набирают само-теком в стерильный пластиковый контейнер в объеме 400–450 мл и центрифугируют. После разделения на компоненты плазма удаляется, а эритроциты разводятся стерильными инфузионными растворами и возвращаются пациенту;
- при непрерывно-поточном плазмаферезе эксфузия крови, ее разделение и возвращение неудаляемых компонентов крови пациенту происходят одновременно. Данный метод реализуется на современных высокопроизводительных аппаратах (сепараторах крови). Разделение крови происходит в плоской, прямоугольной в сечении камере, имеющей форму разорванного кольца, вращающейся во время работы сепаратора.

Безусловно, для процесса разделения крови в центрифуге создается высокая скорость вращения ротора, которая достигает нескольких тысяч оборотов в минуту.

Мембранный плазмаферез (плазмофильтрация)

Для проведения данной процедуры используется оборудование с плазмофил-трами, поры которых способны отфильтровывать плазму, не затрагивая форменные элементы крови. В клинической медицине большую популярность получили капил-лярные плазмофилтры, поры которых расположены в большом количестве капил-ляров, заключенных в корпус.

Эти плазмофилтры являются «сухими», что позволяет сократить время подго-товки к процедуре, поскольку возможно прямое подключение филтра без предва-рительного заполнения артериального контура. Благодаря размерам пор филтра происходит качественное удаление белковых компонентов, таких как иммуноглобу-лины, липопротеины, и других крупных молекул с молекулярной массой до 2 милли-онов дальтонов.

Не менее популярными филтрами являются трековые плазмофилтры, основ-ным элементом которых является трековая мембрана – делительный модуль, кон-структивно представляющий собой многокамерное устройство с чередующимися плоскими щелевыми камерами крови и плазмы, разделенными между собой. Тре-ковые мембраны производят исключительно плоскими, они абсолютно совместимы с кровью и представляют собой тонкую полимерную пленку из полиэтилентереф-тата толщиной 10 мкм с порами диаметром около 0,5 мкм. Наличие в мембране пор такого диаметра позволяет проходить без препятствий через нее всем компонентам жидкой части крови и задерживать на ней все форменные элементы [1].

Каскадный плазмаферез

Каскадная фильтрация плазмы – один из современных методов афереза, осно-ванный на двойной фильтрации плазмы пациента (Double filtration plasmapheresis (DFPP)). DFPP – высокотехнологичный метод экстракорпоральной обработки плаз-мы, который позволяет выборочно удалять из плазмы пациента целый ряд аутоанти-тел, вирусов, иммунных комплексов, холестерина и т. д., являющихся причиной ряда заболеваний, без использования донорской плазмы или замещающих растворов. Причем обстоятельство определяет безопасность процедуры, связанную с отсут-ствием необходимости плазмозамещения.



Методика включает применение двух фильтров – сепаратор плазмы и сепаратор компонентов плазмы. После перфузии крови через первый фильтр получают чистую плазму, после последующей перфузии через второй фильтр – плазму, не содержащую клеточные элементы, очищенную от макромолекул, которые далее удаляются.

Во время каждого сеанса обрабатывается весь ОЦП, и она же возвращается пациенту. Таким образом, во время курса лечения происходит многократная практически полная фильтрация плазмы. Данная схема лечения является эффективной по всем категориям заболеваний, требующих проведения плазмообмена (по данным ASFA).

В зависимости от целей лечения выбирают фильтры с разным размером отверстий – 10, 20, 30 нм.

Преимуществами каскадного плазмафереза являются:

- селективное удаление патогенных компонентов плазмы в зависимости от молекулярного размера;
- компоненты, такие как аутоальбумин, факторы свертывания крови, возвращаются в кровоток пациента;
- уменьшение объема или полное исключение применения плазмозамещающих растворов;
- безопасность плазмообмена (за счет снижения риска трансфузиологических инфекций) [2].

Криоплазмаферез

При данном виде плазмафереза собранная кровь подвергается заморозке при низких температурах, а далее нагреву и центрифугированию. Осевшая часть (осадок) не применяется, ввиду содержания именно в ней большого числа патологических веществ, требующих утилизации. Часть плазмы, не содержащая осадок, подлежит реинфузии для возмещения белков и факторов свертывания.

Седиментационный плазмаферез, или метод отстаивания

Относится к самым дешевым и редко применяется. Кровь в этом случае не подвергается аппаратной обработке, а лишь отстаивается определенное количество времени в стерильных емкостях. Через некоторое время плазму, содержащую осадок, утилизируют, а прозрачную ее часть реинфузируют пациенту. Этот способ не позволяет очищать большие объемы, поэтому и спектр применения невелик.

Далее мы остановимся на особенностях плазмафереза, связанного с удалением плазмы и ее возмещением, как наиболее широко распространенного в Республике Беларусь [3].

■ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Показания

Плазмаферез применяется при большом числе различных заболеваний. Условия его применения предполагают наличие токсичного вещества в плазме, которое можно отфильтровать. Американское общество афереза (ASFA) сгруппировало заболевания, при которых можно проводить плазмаферез, в четыре категории [4].

Показания I категории – состояния, при которых плазмаферез относится к первой линии терапии, то есть его эффективность доказана:

- острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена – Барре;
- заболевание базальной мембраны клубочков, или синдром Гудпасчера (пациент без диализа или с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (рецидивирующий в трансплантированной почке);
- гипервискозный синдром при моноклональных гаммапатиях;
- трансплантация печени: десенсибилизация;
- миастения гравис;
- энцефалит с антителами к рецептору N-метил-D-аспартата;
- хронические приобретенные демиелинизирующие полиневропатии (опосредованные IgA/IgG/IgM);
- трансплантация почки: десенсибилизация, живой донор;
- тромботическая микроангиопатия (аутоантитела к фактору H и тиклопидин);
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- болезнь Вильсона, фульминантное течение;
- катастрофический АФС;
- острая печеночная недостаточность.

Показания II категории – к этой категории относят заболевания и состояния, при которых эффективность плазмафереза окончательно не доказана или доказательства его эффективности ограничены, и он применяется как терапия второй линии, то есть при недостаточной эффективности стандартной терапии:

- острый диссеминированный энцефаломиелит, рефрактерный к стероидам;
- трансплантация сердца: десенсибилизация;
- трансплантация почки (антитело-опосредованное отторжение);
- аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелое течение (холодная);
- тиреотоксический криз;
- криоглобулинемия, тяжелое течение;
- энцефалопатия Хашимото (стероид-обусловленная энцефалопатия, связанная с аутоиммунным тиреоидитом);
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВО-несовместимых;
- миастенический синдром Ламберта – Итона;
- рассеянный склероз (острая атака, рецидив);
- миеломная нефропатия;
- оптикомиелит;
- острые отравления, например, грибами;
- детские аутоиммунные психические расстройства, связанные со *Streptococcus* (PANDAS);
- болезнь накопления фитановой кислоты (болезнь Рефсума);
- системная красная волчанка, тяжелое течение;
- эритропоэтическая протопорфирия с поражением печени;
- полиартериит, связанный с гепатитом В;
- семейная гиперхолестеринемия (гомо- или гетерозиготная);



- гиперлиппротеинемия (идеально – липидная сорбция);
- заболевание, связанное с антителами потенциалзависимых калиевых каналов.
Показания III категории включают заболевания, при которых доказательства пользы плазмафереза минимальны и терапия должна быть индивидуализирована врачом в каждом конкретном случае:
- ОПечН на фоне жировой дистрофии печени у беременных;
- синдром Гудпасчера (пациент на диализе или не связан с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- тяжелая аутоиммунная гемолитическая анемия, теплая;
- реанимация при ожоговом шоке;
- неонатальная волчанка;
- хронический очаговый энцефалит (энцефалит Расмуссена);
- комплексный регионарный хронический болевой синдром;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-десенсибилизация;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбозы;
- иммунная рефрактерная тромбоцитопения;
- IgA-нефропатия;
- дилатационная кардиомиопатия идиопатическая (II–IV класс NYHA);
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (стероидрезистентный в нативной почке);
- внезапная нейросенсорная потеря слуха;
- ассоциированная с вакциной иммунная тромбоцитарная тромбоцитопения;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей;
- паранеопластические неврологические синдромы;
- пемфигоид, тяжелое течение;
- зуд, вызванный гепатобилиарными заболеваниями;
- системный склероз;
- сепсис с полиорганной недостаточностью;
- синдром ригидного человека;
- тромбоцитарная микроангиопатия (мутации гена комплемента, клопидогрель и ингибиторы кальциневрина);
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с инфекцией;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с беременностью;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией;
- токсический эпидермальный некролиз, рефрактерный;
- васкулит, ANCA-ассоциированный;
- болезнь Альцгеймера;
- аутоиммунная дизаутономия;
- ингибиторы к факторам свертывания;
- идиопатические воспалительные миопатии;
- атопический дерматит;
- паранеопластическая аутоиммунная ретинопатия;
- рассеянный склероз (хроническое течение и вторичное прогрессирование);
- посттрансфузионная пурпура;

- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ассоциированная с натализумабом;
- панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией.

К IV категории относятся заболевания, при которых плазмаферез не эффективен или даже вреден, однако может быть рассмотрен после одобрения этического комитета. К ним относятся:

- псориаз;
- тромботические микроангиопатии (гемцитабин- и хинин-обусловленные).

Противопоказания

Противопоказаниями к плазмаферезу могут являться:

- отсутствие доступа к центральной линии или периферическим венам большого диаметра;
- гемодинамическая нестабильность или септицемия;
- известная аллергия на свежзамороженную плазму или замещающий коллоид/альбумин;
- известная аллергия на гепарин;
- гипокальциемия (ограничивает применение цитрата в качестве антикоагулянта во время процедуры) – относительное противопоказание;
- использование ингибиторов АПФ за последние 24 часа – относительное противопоказание.

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза является важной составляющей каждой из его процедур, которая определяет скорость кровотока, а значит, процент элиминации токсинов из организма критически больного пациента. При условии адекватно выраженных периферических вен наиболее безопасным видом доступа является периферическая вена с предварительно установленным периферическим катетером. Для катетеризации выбираются вены кисти или предплечья с большим диаметром, с хорошим наполнением, которые хорошо пальпируются и находятся на недоминантной руке. Размер используемого катетера должен быть подобран с учетом состояния периферических вен, объема планируемой инфузионной терапии и свойств самого инфузата/раствора, предполагаемой скорости тока крови при процедуре экстракорпоральной детоксикации. Правильно подобранный катетер обеспечивает качественный периферический венозный доступ и снижает до минимума различные осложнения, связанные с остановкой работы насосов аппарата для плазмафереза [5].

В случае отсутствия периферических вен, пригодных для проведения плазмафереза, возможна установка катетера в магистральную вену. От катетеризации магистральных вен следует отказаться либо воздержаться при наличии следующих противопоказаний.

Абсолютные (условно):

- инфицирование кожи / мягких тканей в области катетеризации;
- тромбоз вены;
- тяжелая коагулопатия (рассмотреть дистальный доступ, например PICC катетеры).



Относительные (условно) – их нужно быстрее ликвидировать:

- протезированные клапаны сердца (высокий риск бактериального эндокардита);
- аллергия на материалы, использованные в составе катетеров (латекс, хлоргексидин);
- выраженная легочная гипертензия, синдром верхней полой вены, тромбозы центральных вен/артерий;
- состояние выраженной гиперкоагуляции (тромбофилии), когда катетер служит источником образования тромбов.

Антикоагуляция при проведении плазмафереза

Антикоагулянтная терапия при проведении плазмафереза направлена на достижение тонкого баланса между предотвращением тромбирования контура с потерей дорогостоящих компонентов крови и предотвращением кровотечения, способного возникнуть из-за больших доз антикоагулянтов. Среди антикоагулянтов системно введенный гепарин и цитрат являются наиболее распространенными антикоагулянтами при проведении плазмафереза. Следует отметить, что риск кровотечения во время и после плазмафереза при применении цитрата ниже, чем при использовании гепарина. Однако при использовании цитрата побочные эффекты возникают чаще главным образом потому, что цитрат связывает кальций и приводит к симптоматической гипокальциемии.

Среди всех антикоагулянтов, безусловно, наибольшую популярность завоевал нефракционированный гепарин (НФГ).

Гепаринизация при проведении экстракорпоральной гемокоррекции может быть общей, региональной или комбинированной. При общей гепаринизации гепарин с целью стабилизации крови может вводиться внутривенно пациенту непосредственно перед процедурой, а при необходимости – повторно по ходу перфузии. При региональной гепаринизации препарат инфузируется постоянно капельно в экстракорпоральный перфузионный контур. Возможна управляемая гепаринизация, при которой гепарин после массообменного устройства нейтрализуется протамином сульфатом. Антикоагулянтный эффект НФГ считается оптимальным, если время свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) удлинняется в 2–3 раза по сравнению с нормальным показателем.

С целью реверсирования действия гепарина в случае возникновения кровотечения, кровотечений, необходимости экстренного оперативного вмешательства и других причин в клинической практике используется протамин сульфат.

Также следует помнить, что гепарин может провоцировать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го или 2-го типов, поэтому ежедневный мониторинг числа тромбоцитов при его постоянном или периодическом введении пациенту является обязательным.

Интенсивная гепаринотерапия также может способствовать и истощению анти-тромбина III (АТ III), в связи с чем ослабляется антикоагулянтное действие гепарина и может увеличиться тромбоопасность. Причинами снижения чувствительности к гепарину являются: конкурентное связывание гепарина белками острой фазы воспаления, формирование при высокой тромбоопасности изоферментов тромбина, резистентных к гепарину. Таким образом, возникает парадокс: при увеличении дозы гепарина наступает тромбоз экстракорпорального контура. Донатором

антитромбина III в этом случае может являться как свежемороженая плазма, так и сухой концентрат АТ III.

Цитратная антикоагуляция является еще одним способом антикоагулянтной поддержки во время плазмафереза без увеличения риска кровотечения. В исследованиях и метаанализах было показано, что цитрат увеличивает продолжительность работы плазмифильтра и снижает частоту осложнений, перерывов в терапии и затрат по сравнению с гепарином. Однако следует помнить, что применение цитратной антикоагуляции требует особенно четких протоколов и подготовки врачебного и сестринского персонала, так как неуправляемая интоксикация цитратом может привести к катастрофическим осложнениям, сводящим на нет ее потенциальные преимущества. Механизм антикоагулянтного эффекта цитрата связан с его высоким сродством к иону кальция (Ca^{++}). Соединение цитрата с кровью приводит к образованию цитратно-кальциевых комплексов, эффективно снижающих уровень свободного ионизированного кальция. Ионизированный магний также хелатируется цитратом, но в меньшей степени. Поскольку кальций является обязательным кофактором большинства ферментов каскада свертывания, цитрат-индуцированное снижение уровня кальция в плазме ниже 0,35 ммоль/л приводит к эффективной антикоагуляции. Однако следует помнить, что некоторые растворы цитрата имеют высокое содержание натрия. Такое введение Na в чистом виде повышает SID плазмы, что приводит к ее ощелачиванию. Этот ощелачивающий эффект максимален при применении растворов тринарийцитрата и менее выражен при применении растворов ACD (с низким содержанием натрия). В некоторой степени такое ощелачивание желательно, поскольку в ряде случаев у определенного контингента пациентов оно может смягчать течение острого повреждения почек, связанного с ацидозом, и нормализовать pH. В некоторых клинических ситуациях, когда катаболизм цитратов заметно нарушен, цитратно-кальциевые комплексы имеют тенденцию накапливаться, вызывая умеренный ацидоз. Это следует иметь в виду при использовании цитрата у «критических» пациентов. Также важно учитывать, что при таких состояниях, как рабдомиолиз, тяжелый панкреатит, синдром лизиса опухоли, септический шок, может развиваться гипокальциемия, поэтому мониторинг данного электролита должен быть наиболее тщательным [6, 7, 24].

Подготовка, техника выполнения и мониторинг при проведении плазмафереза

Дооперационное обследование перед проведением плазмафереза должно включать:

- общий анализ крови для оценки уровня гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и формулы крови;
- коагулограмму с оценкой АЧТВ, МНО, ПТИ и фибриногена;
- биохимический анализ крови: уровень K^+ , Na^+ , общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ;
- определение группы крови и резус-фактора;
- ЭКГ, определение артериального давления;
- ФГДС для оценки вероятности язвенного кровотечения.

Подготовка пациента:

- Минимум за 24 часа пациентам рекомендуется прекратить прием всех ингибиторов АПФ в случае, если планируется применение плазмифильтрации через капиллярный плазмифильтр.



- Анестезия. Анестезия иногда используется во время установки центрального венозного катетера при подготовке к плазмаферезу, если у пациента он еще отсутствует. Однако во время самого сеанса плазмафереза анестезия не применяется.
- Позиционирование. Пациента укладывают в положение лежа. Изголовье кровати должно быть плоским или приподнятым до положения анти-Тренделенбурга в зависимости от комфорта пациента. Если используется внутренний яремный доступ, возможно, придется изменить положение шеи пациента, чтобы обеспечить правильный кровоток.
- Мониторинг и последующее наблюдение. Жизненно важные показатели (АД, ЧСС) следует контролировать каждые 15 минут, особенно на предмет гиповолемии (например, тахикардия и гипотония). Также тщательно мониторируют признаки и симптомы гипокальциемии (например, онемение или покалывание пальцев, носа или языка). У педиатрических пациентов симптомы гипокальциемии могут включать боль в животе, тошноту или рвоту.
- Долгосрочный мониторинг. Следует иметь в виду, что отсроченные реакции на трансфузию компонентов крови можно наблюдать через несколько дней после окончания трансфузии, и пациентов следует предупредить о признаках и симптомах, чтобы они вовремя могли обратиться за медицинской помощью [8–10].

Выбор объема эксфузии

Многие патологические субстанции, в частности антитела, находятся не только в кровотоке, но и во внесосудистом компартменте. Это следует иметь в виду при определении объема эксфузии. Один сеанс плазмафереза с эксфузией одного объема плазмы позволяет удалить фиксированное количество (примерно 65–70%) патогенных компонентов из внутрисосудистого русла. Во время сеансов плазмафереза обычно заменяется 1–1,5 объема ОЦП. Плазмаферез с объемом удаления 2 ОЦП и более относится к высокообъемным (в соответствии с рекомендациями ASFA).

Зачастую среди врачей-клиницистов, занимающихся плазмаферезом, встает дилемма – какой объем плазмаэксфузии выбрать для конкретного пациента. Выбирая объем эксфузии, следует помнить, что:

- большой объем плазмаэксфузии приводит к большому начальному уменьшению патологических веществ, однако требует значительно большего времени для выполнения процедуры и больших объемов замещения;
- малый объем минимизирует время, необходимое для каждой процедуры, минимизирует объем заместительных растворов, уменьшая вероятность трансфузий-индуцированного повреждения легких, однако при данном подходе может потребоваться увеличение частоты процедур, и терапевтический эффект может проявиться позже.

Клиническими протоколами многих стран предлагается следующая формула для расчета максимально безопасного объема плазмаэксфузии [4, 11]:

$$V = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

Или более точные, но более сложные формулы:

- $(N) \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - Ht \text{ пациента}) = \text{ОЦБ (масса циркулирующего белка) в граммах в плазме, (N) г/л} - \text{содержание белка в плазме;}$

- $50 \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht пациента}) = \text{МОЦБ}$ (минимально возможная масса циркулирующего белка) в граммах в плазме;
 - $\text{ОЦБ} - \text{МОЦБ} = (X) - \text{возможная масса удаляемого белка (г)}$, последнее значение необходимо перевести в мл плазмы (V) $V (\text{мл}) = X \times 1000 / N$.
- Формулы для расчета ОЦК приведены ниже [12–14].

Этапы терапевтического плазмообмена:

- любой гепарин или другой антикоагулянт, который может присутствовать в центральном венозном катетере, следует удалить;
- заборный просвет катетера промывают 10 мл физиологического раствора;
- заборный и возвратный просветы системы для плазмафереза подключаются к катетеру, предварительно заполненному физиологическим раствором. Однако если пациент весит менее 20 кг, то заборную и возвратную магистрали вместо физиологического раствора заполняют эритроцитной массой;
- в аппарат для плазмафереза вводятся рост и вес пациента для оценки объема циркулирующей крови (ОЦК). В случае отсутствия автоматического расчета его рассчитывают по формулам Nadler и Allen:
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,6041 + (0,3669 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03219 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,1833 + (0,3561 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03308 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;или
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,417 \times \text{рост}^3 + 0,045 \times \text{МТ} - 0,03$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,414 \times \text{рост}^3 + 0,0328 \times \text{МТ} - 0,03$,где МТ – масса тела в кг,
рост³ – рост в метрах в третьей степени,
ОЦК – объем циркулирующей крови в литрах;
- рассчитывают объем циркулирующей плазмы (ОЦП) следующим образом: $\text{ОЦК} \times (1 - \text{гематокрит})$;
- выбирают тип заместительной жидкости для введения, который обычно эквивалентен 1 объему плазмы (40 мл/кг) либо 1,5 объема плазмы (60 мл/кг);
- скорость центрифугирования определяется программным обеспечением на основе введенных данных;
- устройство забирает цельную кровь через просвет в центрифугу (или плазмофильтр);
- плазма отделяется центрифугой (плазмофильтром) и собирается для утилизации;
- эритроциты также отделяются центрифугой (плазмофильтром), а затем возвращаются пациенту вместе с ранее выбранным раствором для замещения (альбумина, СЗП, кристаллоиды);
- скорость возврата препаратов крови должна составлять у взрослых 70 мл/мин, у детей – 1,5 мл/кг/мин;
- после удаления желаемого количества плазмы аппарат отсоединяют от пациента и в каждый просвет катетера вводят гепарин, чтобы предотвратить тромбирование, пока к просвету не будет снова получен доступ [15, 16, 23].

Корректировка проявлений побочных эффектов:

- при наличии признаков гипокальциемии пациенту следует ввести препараты кальция внутривенно (кальция глюконат 10% или кальция хлорид 10% в дозе 10–20 мл);



- при наличии признаков гипомagneмизма пациенту вводят заместительную терапию 25%-ным раствором магния сульфата внутривенно в дозе 10–20 мл;
- при наличии признаков общего дискомфорта норму возврата можно скорректировать в сторону уменьшения;
- при наличии признаков гипотонии можно вводить болюсы (250 мл) физиологического раствора;
- при наличии признаков трансфузионных реакций инфузию вводимого препарата прекращают и вводят антигистаминный препарат и гидрокортизон. В случаях анафилаксии или респираторного дистресса можно также ввести адреналин.

Необходимый мониторинг лабораторных параметров после процедуры:

- Уровень общего белка и альбумина. Альбумин поддерживает коллоидно-осмотическое равновесие плазмы, регулируя тем самым артериальное давление, связывает и транспортирует внутри организма пигменты (билирубин), жирные кислоты, ионы некоторых металлов, лекарственные вещества. Показаниями для коррекции низких протеинов в крови являются лабораторно подтвержденная гипопроотеинемия или гипоальбуминемия любого генеза (снижение содержания альбумина в плазме ниже 30 г/л, либо уровня коллоидно-онкотического давления ниже 15 мм рт. ст., либо содержания общего белка ниже 50 г/л).
- Гемоглобин и эритроциты для контроля вероятного кровотечения.
- АЧТВ. Используется для контроля эффективности лечения гепарином. Типичный диапазон значений составляет 23–36 сек. Сниженное АЧТВ возможно при высоком уровне фактора VIII и фибриногена. Удлиненное АЧТВ имеет место при анемии, низком фибриногене, D-димере, СРБ, печеночной дисфункции, низком уровне факторов свертывания, тромбоцитопении.
- МНО (международное нормализованное отношение) – способ представления результатов протромбинового теста. Норма для здорового человека – 0,8–1,2. Норма для принимающих непрямые антикоагулянты – 2,0–4,0. Повышение МНО говорит о риске кровотечения, а снижение менее 0,8 – о риске тромбоза.
- Уровень тромбоцитов – для выявления возможного снижения их числа, обусловленного нефракционированным гепарином.
- Уровень фибриногена после плазмообмена исследуют, если в качестве замещающего продукта использовался альбумин (альбумин не содержит фибриногена, в отличие от СЗП), чтобы оценить, не развилась ли у пациента тяжелая гипофибриногенемия.
- D-димер. D-димер образуется только при распаде фибрина – белка, входящего в состав тромба и принимающего участие в тромбообразовании. D-димер – маркер с отрицательным прогностическим значением тромбоза. Его стойкое повышение после процедур плазмафереза может свидетельствовать о формирующихся тромбозах и необходимости антикоагулянтной терапии.
- Антитромбин III. Активность антитромбина III мониторируется во многих клинических лабораториях, обычно измеряется как $100\% = 1 \text{ ME} / 1 \text{ мл плазмы}$ и в норме составляет от 80 до 120%. Клинически важным диагностическим снижением уровня является цифра ниже 50%, которая требует коррекции.

- Уровень ионизированного Ca^{++} пациентам, антикоагуляция у которых во время плазмафереза проводилась с помощью растворов цитрата. Уровень ионизированного Ca должен быть в пределах референтных значений и составлять 1,1–1,3 ммоль/л [17–19].

Заместительная терапия при проведении плазмафереза

Чаще всего для расчета максимально безопасного объема плазмаэкспузии используется формула:

$$V \text{ экспузируемой плазмы} = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

В процессе восполнения удаленной плазмы следует не только учитывать объем и темп экспузии, но и помнить о необходимости мониторинга онкотического и электролитного баланса. В качестве заместительной жидкости при проведении плазмафереза используют альбумин или свежезамороженную плазму (СЗП) по отдельности или совместно, их применение также возможно в комбинации с кристаллоидными растворами.

Альбумин используют чаще всего потому, что он связан с более низкой частотой аллергических или иммунных реакций (например, острого повреждения легких, связанного с трансфузиями) по сравнению с плазмой и не связан с риском трансфузионно-трансмиссивных заболеваний. Замещение альбумином может влиять на концентрацию фибриногена и других факторов коагуляции, приводя иногда к значительной гипокоагуляции.

Обычно для замещения используется альбумин 5%, так как его онкотические свойства наиболее близки к плазме. Могут использоваться препараты альбумина в более высокой концентрации с физраствором (кристаллоидами), но это усложняет процесс и увеличивает вероятность ошибок: необходимо либо заранее развести раствор альбумина согласно инструкции по применению, либо использовать две системы для введения одновременно.

Коммерчески доступные 5%-ные растворы альбумина содержат примерно 144–160 ммоль/л натрия и ≤ 10 ммоль/л калия. ПФ с последующей заменой альбумином приведет к снижению на 50–60% про- и антикоагулянтных факторов. Однако их восстановление происходит двухфазно: с начальным увеличением через 4 часа после сеанса и почти полным восстановлением через 48 часов. Тест на коагуляцию не следует проводить в течение 8–12 часов после замены альбумином. Если стоимость альбумина является ограничением к использованию, можно применять комбинацию альбумина и физиологического раствора в соотношении 80:20 с минимальным соотношением 70:30. Однако такие разведенные замещающие жидкости несут более высокий риск гипотонии, и их использование обычно ограничивается синдромом гипервязкости [11].

Свежезамороженная плазма показана для замены компонентов плазмы (например, ADAMTS 13 при тромботической тромбоцитопенической пурпуре). Несмотря на отсутствие веских доказательств, многие центры также используют плазму для предотвращения истощения факторов свертывания крови (например, при наличии геморрагических проявлений или при планировании инвазивной процедуры). Из-за большого объема, количества контактов с донорами и часто длительной терапии



риск аллергических реакций выше при использовании плазмы, чем при использовании альбумина, что может потребовать введения антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. При использовании СЗП в качестве заместительного раствора может возникнуть метаболический алкалоз из-за метаболизма цитрата, используемого в качестве антикоагулянта, и цитрата, присутствующего в плазме. На каждую метаболизированную молекулу цитрата приходится потребление ионов водорода и производство трех молекул бикарбоната натрия, что повышает уровень pH в сыворотке. Замороженная плазма содержит примерно 7 ммоль цитрата на единицу, что увеличивает риск цитратной токсичности при инфузиях больших объемов. Также следует отметить, что трансфузия больших объемов СЗП может приводить к развитию синдрома TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) – обусловленное трансфузией острое повреждение легких, которое проявляется диффузной инфильтрацией легких на рентгенограмме и гипоксемией. И, несмотря на определенные улучшения в системе донорства, при трансфузии плазмы сохраняется риск передачи различных вирусов [19, 20].

Существует и более безопасная альтернатива стандартной СЗП – это стандартизированная С/Д плазма, которая представляет собой лекарственный препарат на основе плазмы крови человека, прошедшей процесс фильтрации для удаления клеток крови, бактерий и простейших, обработку сольвент-детергентным методом для инактивации вирусов и лигандную хроматографию для удаления прионов. Являясь лекарственным препаратом, стандартизированная С/Д плазма в отличие от компонентов крови производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP), имеет спецификацию и стандартизированный состав, указанный в инструкции. Стандартизированная С/Д плазма не содержит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Клетки и клеточные фрагменты удаляются на нескольких этапах фильтрации в процессе производства. При применении стандартизированной С/Д плазмы значительно снижена вероятность развития всех посттрансфузионных реакций. При использовании лекарственного препарата стандартизированной С/Д плазмы не требуется определять резус-принадлежность, что особенно важно в экстренных ситуациях.

В Великобритании, где имеется выбор видов плазмы, стандартизированная С/Д плазма является первой линией заместительной терапии у пациентов с ТТП, что связано со всеми положительными свойствами этого препарата [21].

Кристаллоиды могут использоваться в качестве дополнения для уменьшения затрат и у пациентов с синдромом повышенной вязкости. Однако замена плазмы кристаллоидами сопряжена с риском гипотензии, если доля замещения кристаллоидами превышает 30%. В этих условиях могут происходить значительные сдвиги жидкостных сред, поскольку вода следует градиенту своей концентрации из внутрисосудистого пространства во внесосудистое. Когда кристаллоиды используются в качестве частичной замены, их следует вводить в начале заместительной терапии, а не в конце, чтобы избежать значительного смещения жидкости и гипотензии. Следует помнить, что всеми известный 0,9% NaCl, или физиологический раствор, нельзя назвать физиологичным, так как его состав значительно отличается от состава крови. В физиологическом растворе концентрация Na составляет 154 ммоль/л (в крови – 142 ммоль/л), а хлора – 154 ммоль/л (в крови – 103 ммоль/л). Поэтому массивная инфузия данного раствора может привести к гиперхлоремическому ацидозу.

«Идеальным» препаратом в этом смысле может быть раствор Рингер лактат, в котором концентрация Na составляет 139,5 ммоль/л, а Cl – 115 ммоль/л. Растворы гидроксипроксиэтилкрахмалов больше не рекомендуются пациентам в критическом состоянии из-за их вредного воздействия как на функцию почек, так и на свертываемость крови.

■ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Плазмаферез является относительно безопасной процедурой, обычно хорошо переносимой. Частота нежелательных явлений в последние годы значительно уменьшилась, однако в настоящее время все же может составлять от 5 до 15% в зависимости от используемого сосудистого доступа, типа заместительной жидкости и антикоагулянтной терапии.

Наиболее частые и специфичные осложнения плазмафереза все же характерны для самой процедуры. К ним относятся приведенные далее.

Гипотензия

Плазмаферез может привести к снижению артериального давления, как правило, из-за уменьшения объема плазмы. При методах периодического центрифугирования используется большой объем экстракорпоральной крови, что приводит к более высокой частоте гипотонии. Гипотония также может возникнуть в ответ на реакции комплемента на фильтр или чувствительность к оксиду этилена, используемому в качестве стерилизующего средства. Причиной гипотензии также может быть применение гипоонкотических жидкостей. Гипотензия может быть следствием реакции на компоненты замещающих жидкостей, в этом случае следует учитывать роль эндотоксина, который может присутствовать в таких растворах. Кроме того, различного рода аритмии, индуцированные нарушением электролитного баланса и гипоперфузией при неадекватном восполнении объема циркулирующей плазмы, являются еще одной причиной гипотензии. Пациенты также могут подвергаться дополнительному риску развития гипотонии, если в анамнезе они принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), особенно во время проведения плазмофльтрации на капиллярных плазмофильтрах [25].

Гипокалиемия

Заместительные схемы с использованием физиологического раствора и растворов альбумина могут привести к снижению концентрации калия в плазме на 25–30% непосредственно после процедуры плазмафереза. Данное осложнение можно минимизировать или избежать путем добавления калия в замещающем растворе в концентрации 4 мэкв/л.

Кровотечения

Помимо раствора гепарина, часто используемого для антикоагуляции при плазмаферезе и способного потенцировать кровотечения, замещение лишь растворами альбумина или комбинацией раствора альбумина с кристаллоидами может приводить к логичному снижению концентрации факторов свертывания крови, что закономерно может потенцировать различного рода кровотечения. Однократный обмен плазмы увеличивает протромбиновое время на 30%, а частичное



тромбопластиновое время на 100%. Эти изменения нормализуются в течение нескольких часов, но при повторных курсах лечения могут сохраняться. Поэтому у пациентов даже с минимальным риском кровотечения следует включать в замещающую жидкость свежезамороженную плазму.

Тромбозы

Как правило, настоящее осложнение может быть связано с транзиторным снижением уровня антитромбина III после процедуры плазмафереза в результате элиминации данного белка.

Гипотермия

Во время процедуры пациенты часто испытывают переохлаждение, что связано с эксфузией плазмы, ее охлаждением и возвратом охладившейся части крови – эритроцитов совместно с замещающими растворами температуры помещения. В этом случае следует предпринять ряд известных действий для согревания пациента.

Цитрат-индуцированные осложнения

Эти осложнения могут иметь место при использовании в качестве антикоагулянта цитрата и могут быть обусловлены:

- гипокальциемией, что связано с тем, что цитрат как антикоагулянт или как компонент СЗП может связываться со свободным кальцием с образованием растворимого цитрата кальция, тем самым снижая концентрацию свободного кальция в сыворотке;
- метаболическим алкалозом – возникает, как правило, при наличии у пациента почечной недостаточности, что при введении цитрата может вызвать метаболический алкалоз вследствие образования бикарбоната в результате метаболизма избытка цитрата.

Транзиторные иммунодефицитные состояния и инфекции

Повторные сеансы плазмафереза с заменой альбумином и кристаллоидами зачастую истощают запас иммуноглобулинов в крови пациента на несколько недель, что в сочетании с удалением комплемента может привести к иммунодефицитному состоянию. Некоторые исследования, оценивающие уровень инфицирования после проведения плазмафереза, не выявили повышенной вероятности инфекционных процессов у пациентов, получавших плазмаферез. Хотя оценки риска передачи вируса при использовании СЗП достаточно низкие, большие объемы от нескольких доноров могут увеличивать риск у пациентов, проходящих длительное лечение. Риск отсутствует при использовании препарата стандартизированной С/Д плазмы, так как он имеет высокий уровень безопасности в отношении бактерий и вирусов гепатитов А, В, С, Е, парвовируса В19, ВИЧ. В этой связи применение стандартизированной С/Д плазмы особенно актуально у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты после трансплантации, длительно получающие глюкокортикоиды, имеющие хронические иммунодефициты и т. д.).

Отдельным вопросом является компенсация иммунодефицита у пациентов, которые уже находятся на иммуносупрессивной терапии до начала плазмафереза. Ряд центров использует препараты иммуноглобулина человека нормального после плазмафереза для профилактики грубых нарушений иммунитета.

Смерть

Летальные исходы, ассоциированные с проведением плазмафереза, по данным литературы, составляют 0,05% [29].

■ ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Данные об удалении лекарств с помощью плазмафереза преимущественно основаны только на описании случаев или серий случаев. Однако установлено, что для сильно связанных с белком препаратов с низким объемом распределения и для химерных антител характерна очень эффективная элиминация. Факторы, связанные с клинически значимым выведением лекарственного средства, включают объем распределения, сродство к связыванию с белками, скорость эндогенного клиренса, период полураспределения, дозозависимую фармакодинамику, объем удаляемой плазмы, интервал между сеансами, время между первым и последним сеансом и время введения медикаментозного препарата. Так, аминогликозиды оптимальнее всего вводить перед процедурой, так как они обладают высоким пиковым бактерицидным эффектом и сниженной токсичностью, связанной с низким минимальным уровнем за счет экстракорпорального удаления. Уровни бета-лактамов антибиотиков в плазме должны поддерживаться выше минимальной ингибирующей концентрации, что часто требует дополнительной дозы после процедуры. Как правило, все ежедневные дозы препарата следует вводить после сеанса. Плазмаферез с большей вероятностью выведет из организма препараты с очень низким объемом распределения ($<0,2$ л/кг) и высоким связыванием с белками ($>80\%$).

Моноклональные антитела, такие как экулизумаб и ритуксимаб, имеют небольшой объем распределения и длительный период полувыведения, поэтому значительно удаляются с помощью плазмафереза. Имеются публикации о значительной элиминации эноксапарина, такролимуса и мофетила микофенолата во время плазмафереза. Наибольшее число исследований все же рекомендовало введение лекарственных препаратов после сеанса плазмафереза и планирование следующего сеанса через 24–36 часов [26, 27].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что успешно начатое несколько десятилетий назад использование различных вариантов плазмафереза в интенсивной терапии в настоящее время активно укоренилось во многих ведущих центрах мира, появились всемирные рекомендации, которые периодически пересматриваются и обновляются. Это относится как к показаниям различного уровня доказательности, так и к самой методике плазмафереза и терапии замещения. Несмотря на низкую летальность и процент различных осложнений во время и после проведения плазмафереза, некоторые случаи все же описаны в литературе. Однако современная медицина способна предвидеть и предотвратить большинство из них путем персонализации подходов к проведению плазмафереза в каждом конкретном случае.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Voinov V.A. *Efferent therapy – Membrane plasmapheresis*. Moscow: News. 2009; 304 p. (in Russian)
2. Kirkovskij V.V. *Physico-chemical methods of homeostasis correction*. Moscow: Russian doctor. 2012; 214 p. (in Russian)
3. Bokeriya L.A., Yarusovskij M.B. (eds) *Guidelines for extracorporeal blood purification in intensive care*. Moscow: Publishing House of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016; 804 p. (in Russian)
4. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of Clin Apheresis*. 2023;38(2). Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
5. *Venous catheter. Use, care, control, complications. A manual for doctors, residents, graduate students, nurses*. Moscow: AO «Informatics», 2023; 147 p. (in Russian)
6. Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1180–96.
7. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N., Balogun R.A., Connelly-Smith L., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–62.
8. Gerhardt R.E., Ntoso K.A., Koethe J.D., Lodge S., Wolf C.J. Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2(9):1455–8.
9. Siami G.A., Siami F.S. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher*. 2001;5(4):315–20.
10. Gurland H.J., Lysaght M.J., Samtleben W., Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *Int J Artif Organs*. 1984;7(1):35–8.
11. Cervantes C.E., Bloch E.M., Sperati C.J. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *AJKD*. 2023;81:475–492.
12. Mokrzycki M.H., Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(6):817–27.
13. Owen H.G., Brecher M.E. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion*. 1994;34(10):891–4.
14. Nguyen T.C., Kiss J.E., Goldman J.R., Carcillo J.A. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):453–68.
15. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83–177.
16. Bauer P.R. et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2022;48:1382–1396.
17. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246.
18. Sanchez A.P., Balogun R.A. Therapeutic plasma exchange in the critically ill patient: technology and indications. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(1):59–73. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.005>
19. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange—a brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.006>
20. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
21. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19026>
22. Zantek N.D., Pagano M.B., Rollins-Raval M.A., et al. Hemostasis testing and therapeutic plasma exchange: results of a practice survey. *J Clin Apher*. 2019;34(1):26–32. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21666>
23. Staley E.M., Hoang S.T., Liu H., Pham H.P. A brief review of common mathematical calculations in therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2019;34(5):607–612. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21712>
24. Shunkwiler S.M., Pham H.P., Wool G., et al. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: a concise review. *J Clin Apher*. 2018;33(3):371–379. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21592>
25. Ahmed S., Kaplan A. Therapeutic plasma exchange using membrane plasma separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1364–1370. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.12501019>
26. Mahmoud S.H., Buhler J., Chu E., Chen S.A., Human T. Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Neurocrit Care*. 2021;34(1):301–311. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00989-1>
27. King J.D., Kern M.H., Jaar B.G. Extracorporeal removal of poisons and toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1408–1415. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.02560319>
28. Lemaire A., Parquet N., Galicier L., et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017;32(6):405–412. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21529>
29. Coirier V., Lesouhaitier M., Reizine F., et al. Tolerance and complications of therapeutic plasma exchange by centrifugation: a single center experience. *J Clin Apher*. 2022;37(1):54–64. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21950>



Углова Т.А.¹✉, Алешкевич С.Н.¹, Левшукова-Кристал Е.В.¹, Пролесковская И.В.¹,
Климкович Н.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Случай из практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Углова Т.А. – 45% (обзор исследований по патогенетическим механизмам и терапевтической тактике врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (вТТП), описание первого случая диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь, обобщение материала); Алешкевич С.Н. – 30% (описание первого случая диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь, организация диагностического поиска); Левшукова-Кристал Е.В. – 5% (курация пациента); Пролесковская И.В. – 10% (курация пациента, обобщение материала); Климкович Н.Н. – 10% (курация пациента, обобщение материала).

Подана: 08.02.2024

Принята: 01.03.2024

Контакты: druglova@mail.ru, svetlana_alesh@mail.ru, proleskai@mail.ru, det.hematology@mail.ru

Резюме

Представлен обзор исследований по патогенетическим механизмам и терапевтической тактике врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (вТТП). Приведен первый случай диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь на основе выявления гомозиготной мутации в гене ADAMTS13.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, протеаза ADAMTS13, ген ADAMTS13, пациенты детского возраста



Uglova T.¹, Aleshkevich S.¹, Levshukova-Krystal E.¹, Proleskovskaya I.¹, Klimkovich N.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Uglova T. – 45% (review of studies on pathogenetic mechanisms and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, description of the first case of diagnosis of vTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus, generalization of data); Aleshkevich S. – 30% (description of the first case of diagnosis of vTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus, organization of diagnostic search); Levshukova-Krystal E. – 5% (patient supervision); Proleskovskaya I. – 10% (patient supervision, generalization of data); Klimkovich N. – 10% (patient supervision, generalization of data).

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 01.03.2024

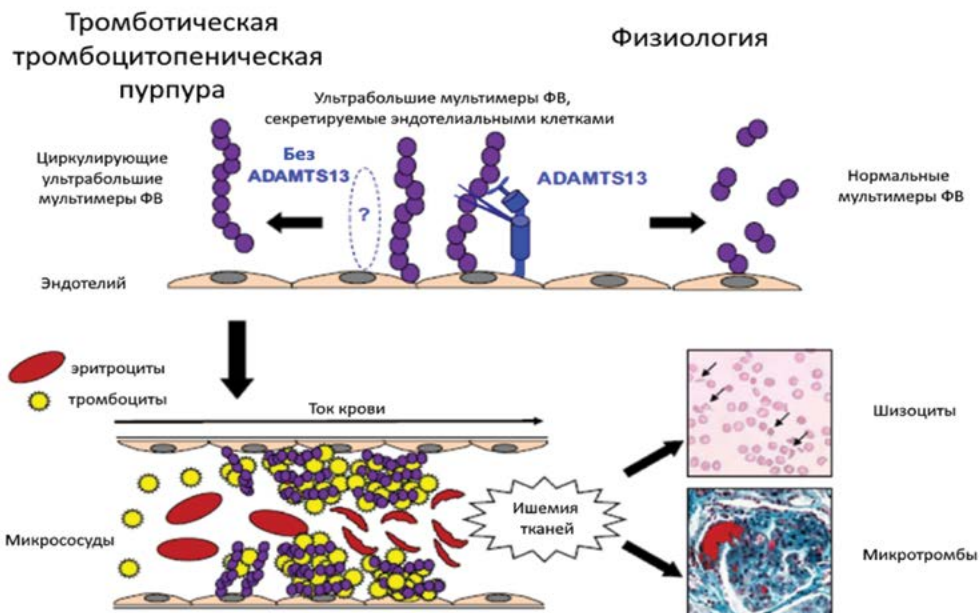
Contacts: druglova@mail.ru, svetlana_alesh@mail.ru, proleskai@mail.ru, det.hematology@mail.ru

Abstract

A review of studies on the pathogenetic mechanisms and therapeutic tactics of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) is presented. The first case of diagnosis of cTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus is presented. She was diagnosed with cTTP based on the identification of a homozygous likely pathogenic variant in the ADAMTS13 gene.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, proteinase ADAMTS13, ADAMTS13 gene, pediatric patients

Наследственная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП), также известная как синдром Апшоу – Шульмана, – это ультраредкое жизнеугрожающее генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся наличием двуаллельных патогенных вариантов гена ADAMTS13, расположенного на хромосоме 9q34, содержащего 29 экзонов. Дефект гена уникален для ТТП и не обнаруживается при других типах микрососудистых патологических состояний, таких как гемолиз или тромбозы. Ген кодирует плазменную металлопротеазу ADAMTS13, расщепляющую сверхбольшие мультимеры фактора фон Виллебранда (ФВ). Мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии вызывают значительное снижение активности ADAMTS13, что приводит к накоплению крупных мультимеров ФВ. Сверхбольшие мультимеры ФВ захватывают циркулирующие тромбоциты за счет взаимодействия между доменом A1 ФВ и GPIb домена тромбоцитов. Следствием этого является окклюзия тромбами, богатыми ФВ и тромбоцитами, микроциркуляторной сети с повреждением различных органов вследствие ишемии, развитие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (см. рисунок).



Патогенез ТТП [1]: ФВ – фактор Виллебранда
Pathogenesis of TTP [1]: von Willebrand factor (vWF)

В настоящее время идентифицировано 260 мутаций гена ADAMTS13 [2–4]: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, инсерции/делеции, структурные варианты и aberrantный сплайсинг. В ряде случаев некоторые синонимичные однонуклеотидные варианты (sSNV) в ADAMTS13 изменяют энергию/стабильность мРНК, нарушают сплайсинг мРНК, нарушают сайты связывания микроРНК и изменяют использование синонимичных кодонов или пар кодонов [5]. Наиболее часто выявляется мутация с.4143_4144dupA (экзон 29: p.Glu1382Argfs*6), однако не установлено взаимосвязи ее гомозиготного наличия с активностью ADAMTS13 и фенотипом заболевания [2]. В то же время у большого числа пациентов со сложными гетерозиготными мутациями явные проявления заболевания развились в раннем возрасте при более высокой исходной активности ADAMTS13 [2]. У пациентов с остаточной активностью ADAMTS13 <3% заболевание проявляется в более ранние сроки [6]. Пациенты с гомозиготным фенотипом R1060W имеют более высокую остаточную активность ADAMTS13. Развитие у них первого эпизода, требующего терапевтического вмешательства, происходит в более позднем возрасте [6]. Миссенс-мутации с 2130C>G ассоциируются с более мягким фенотипом, а мутации с 1335delC – с ранними клиническими проявлениями и повторными тяжелыми эпизодами [7].

Для постановки диагноза вТТП необходим высокий индекс подозрительности, так как распространенность данного заболевания составляет 1 случай на 1 000 000 человек в год [8].

Крайняя редкость вТТП не позволяет всесторонне охарактеризовать клинические проявления и оптимальный терапевтический подход. Тяжесть заболевания



может широко варьироваться у разных людей независимо от наличия той или иной генетической мутации [9]. Нередко пациенты с вТТП даже при уровне активности ADAMTS13 <3% не имеют никаких клинических проявлений [10].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В периоде новорожденности вТТП часто принимают за несовместимость по АВО-системе вследствие гипербилирубинемии и гемолитического характера анемии у новорожденного. Первые часы жизни крайне важны для ребенка с вТТП, так как турбулентная циркуляция крови в открытом артериальном протоке, отсутствующая у плода, способствует повышенному связыванию тромбоцитов с ультрабольшими мультимерами ФВ с последующим развитием тромбоцитопении и системного тромбоза микрососудистого русла [11, 12]. Таким образом, вТТП может являться потенциальной причиной неонатального гемолиза и желтухи, особенно при сопутствующей тромбоцитопении. Пациенты рефрактерны к фототерапии и внутривенному введению препаратов иммуноглобулина (ВВИГ), терапевтический эффект достигается при трансфузии свежесзамороженной плазмы (СЗП) или концентрата фактора VIII, содержащего ADAMTS13. Диагноз, как правило, устанавливается при возникновении рецидивирующих симптомов. У детей вТТП может не проявляться классическими признаками ТТП, такими как тяжелая тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и ишемическое повреждение тканей. В течение многих лет у них могут быть незначительные симптомы (головная боль, вялость) с периодическими обострениями [13]. Однако изолированная тромбоцитопения является частым проявлением вТТП у детей и так же часто расценивается как иммунная (ИТП). Общеизвестно, что наличие тромбоцитопении при исследовании предполагает обязательный анализ мазка крови. При обнаружении шизоцитов в мазке крови, а также принимая во внимание частые рецидивы и отсутствие эффекта от классической терапии ИТП, целесообразно рассмотреть вопрос об определении уровня ADAMTS13 и/или мутаций гена ADAMTS13.

У детей достаточно часто регистрируются инсульты, преходящая неврологическая симптоматика, ишемические кризы. Нарушения когнитивного статуса (головные боли с аурой, снижение памяти, депрессия, тревожные состояния, плохая концентрация внимания, изменение зрения, забывчивость, утомляемость, нейропатия, дизартрия) могут выявляться без явных клинических признаков инсульта в анамнезе. Инсульт может возникнуть 2 путями: во время острых эпизодов ТТП или в результате постепенной окклюзии сосудов головного мозга скрытыми микротромбами, однако какой из этих механизмов чаще встречается при вТТП, неизвестно. Таким образом, тяжелый дефицит ADAMTS13 представляет собой потенциальный риск когнитивных нарушений, и профилактическое лечение может быть целесообразным для всех пациентов с вТТП [13]. Современные стратегии профилактического лечения включают плазму и концентраты фактора VIII, содержащие достаточное количество ADAMTS13 (Koate, Octaplas).

Хотя тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и неврологические симптомы проявляются в раннем детстве, клинический диагноз часто не ставится до периода взрослой жизни [14]. Триггерами острых эпизодов вТТП могут быть употребление алкоголя, воспалительные заболевания, травмы, применение лекарственных средств. Инфаркты миокарда относительно редки. Со временем

развивается и усугубляется поражение почек вплоть до хронической почечной недостаточности. Особое внимание должно быть уделено беременным женщинам с вТТП. Предполагается, что осложнения во время беременности вызваны турбулентной циркуляцией крови в плаценте. Врожденная ТТП может быть ошибочно принята за преэклампсию или HELLP-синдром. Однако принимая во внимание, что только 6% всех случаев преэклампсии возникает до 30 недель беременности и только у 6% женщин с преэклампсией количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ [15], крайне важно вовремя заподозрить вТТП и определить активность ADAMTS13 у таких женщин.

Терапевтические стратегии, рекомендуемые Международным обществом по тромбозам и гемостазу, направлены на предупреждение острых эпизодов. Большие когортные исследования показали, что до 30% пациентов нуждаются в инфузиях СЗП только в том случае, если у них развивается тромбоцитопения вследствие воздействия таких триггеров, как инфекция, травма или беременность (инфузии СЗП по требованию) [2, 16, 17]. Ежегодная частота острых эпизодов у пациентов с вТТП, получающих регулярную заместительную терапию СЗП, составляет 0,36 (95% ДИ 0,29–0,44) и 0,41 (95% ДИ, 0,30–0,56) у пациентов без регулярной заместительной терапии. Более трети острых эпизодов регистрируются у детей младше 10 лет, триггером, как правило, у них являются инфекционные заболевания. Ежегодная частота острых эпизодов у пациентов старше 40 лет была значительно ниже, чем у пациентов в возрасте <10 лет (0,14 (95% ДИ, 0,08–0,23) и 1,18 (95% ДИ, 0,88–1,00) соответственно) [18].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка наблюдается в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2021 г.

Из анамнеза: дата рождения 16.07.2019. Родилась от вторых неосложненных родов, масса тела при рождении 3230 г, рост 51 см. Брак близкородственный. Период новорожденности протекал без особенностей, выписаны на пятые сутки. Привита согласно национальному календарю до 2-летнего возраста. Аллергических проявлений не было. Старший брат 2015 г. рождения. Жалоб на состояние его здоровья мать не предъявляет. Сама мать пациентки оперирована по поводу врожденного порока сердца (открытое аортальное окно) в раннем возрасте. У бабушки по линии матери первый ребенок (мальчик) умер в возрасте 7 месяцев от какого-то инфекционного заболевания. У бабушки по линии отца первый ребенок (девочка) умер в возрасте до 1 года (причина неизвестна). Онкологических заболеваний в семьях родителей пациентки не было. До 2 лет ребенок считался здоровым. При анализе амбулаторной карты выявлено, что у ребенка постоянно отмечалась легкая анемия, по поводу которой она нерегулярно получала препараты железа. Впервые снижение тромбоцитов было отмечено на фоне острого респираторного заболевания 10.11.2020: лейкоциты (WBC) $13,07 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин (Hb) 107 г/л; эритроциты (RBC) $4,16 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит (HCT) 31,8%, средний объем эритроцитов (MCV) 76,4 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 25,7 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 33,6 г/дл; тромбоциты (PLT) $78 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы 1%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 34%, лимфоциты 58%, моноциты 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 3 мм/ч. Геморрагический синдром отсутствовал. Диагностирован тромбоцитопенический синдром. В ноябре 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19. С декабря 2021 по май 2023 г.



уровень PLT колебался от 43×10^9 до 109×10^9 /л, Hb от 98 до 111 г/л. Ребенок находился под наблюдением гематолога без специфического лечения. В связи с нарушением толерантности к глютену (неоднократно слабоположительные результаты на маркеры целиакии) обследована в Центре целиакии на базе учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая детская больница г. Минска». Диагноз целиакии не подтвержден, назначена диета с ограничением глютена. В мае 2023 г. госпитализирована в УЗ «ГДИКБ» в связи с клинической картиной острого гастроэнтерита неуточненного генеза. 12.05.2023 переведена в ГУ РНПЦ ДОГИ в связи со снижением уровня тромбоцитов. При поступлении 12.05.2023 геморрагический синдром отсутствовал. В ОАК: WBC $5,54 \times 10^9$ /л; Hb 95 г/л; RBC $3,62 \times 10^{12}$ /л; HCT 30,6%, MCV 75,6 фл; MCH 26,2 пг; MCHC 34,6 г/дл; PLT 18×10^9 /л; эозинофилы 0,7%, сегментоядерные 23,3%, лимфоциты 62,8%, моноциты 12,8%, базофилы 0,4%, СОЭ 15 мм/ч; лейкоцитоз, анизоцитоз, встречаются шизоциты. Биохимический анализ крови 12.05.2023: натрий 133,9 ммоль/л, калий 2,92 ммоль/л, железо 22,63 мкмоль/л, ферритин 398,6 нг/мл, ЦРБ 2,57 мг/дл, общий белок 70,7 г/л, мочевины 2,1 ммоль/л, креатинин 33 мкмоль/л, гаптоглобин 8,0 мг/дл, глюкоза 3,94 ммоль/л, билирубин 26,8 ммоль/л. Проба Кумбса (прямая, непрямая) отрицательная. Осмотическая стойкость эритроцитов с инкубацией в течение 48 ч без патологии. Иммунологическое обследование: Т-лимфоциты (CD3+) 55,4%, активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) 3,3%, Т-хелперы (CD3+CD4+) 32,5%, Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+) 18,8%, соотношение Тх/Тц 1,7, цитотоксические не-Т клетки (CD3-CD8+) 3,2%, В-лимфоциты (CD19+) 31,5%, естественные киллеры (CD3-CD16+CD56+) 10,9%, естественные Т-киллеры (CD3+CD16+CD56+) 1,9%, абсолютное количество Т-лимфоцитов $3,49 \times 10^9$ /л, абсолютное количество В-лимфоцитов $1,99 \times 10^9$ /л. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявление ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, парвовируса В19, вирусов гепатитов В и С не обнаружено.

17.05.2023 выполнена костномозговая пункция. Заключение: пунктат костного мозга из левой подвздошной кости богат клеточными элементами. Мегакариоцитов много, встречаются единичные слабо функционирующие формы. Предшественники эритроцитов 35,75%. Пунктат костного мозга из правой подвздошной кости очень богат. Мегакариоцитов много, функционирующих форм не найдено. Предшественники эритроцитов 46%. CD34 в костном мозге: 0,29% (17 кл/мкл) слева; 0,92% (69 кл/мкл) справа. Данных за миелопролиферативное заболевание не выявлено. Получила ВВИГ в дозе 1 г/кг. После введения ВВИГ общий анализ крови: WBC $8,55 \times 10^9$ /л; Hb 97 г/л; RBC $3,5 \times 10^{12}$ /л, PLT 73×10^9 /л, ретикулоциты 107‰.

Пациентке выполнено таргетное секвенирование генов (панель: врожденные ошибки иммунитета, 574 гена). Отчет получен 14.08.23: выявлены следующие генетические варианты:

ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-рецессивной врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), вызванной дефицитом ADAMTS13. Выявлена гомозигота. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

BTK c.1328T>C (p.Ile443Thr) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена

ассоциированы с X-сцепленной агаммаглобулинемией. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

CASP10 c.578-3C>T (Intronic) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. У пациентки отсутствует синдром лимфопролиферации, содержание DNT в пределах нормы.

DUOX2 c.1021C>T (p.Pro341Ser) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-доминантным частичным нарушением обмена йода и аутосомно-рецессивным дисгормоногенезом щитовидной железы. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

IKBKB c.1429C>G (p.Gln477Glu) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-доминантной эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом и аутосомно-рецессивным комбинированным иммунодефицитом. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные генетические варианты имеют неопределенное значение. Для мутаций DUOX2 c.1021C>T (p.Pro341Ser), IKBKB c.1429C>G (p.Gln477Glu) heterozygous, BTK c.1328T>C (p.Ile443Thr) heterozygous, ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous рекомендовано тестирование членов семьи. Выявленный генетический вариант ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous является потенциально патогенным и, вероятно, связан с заболеванием ребенка.

Методом высокопроизводительного секвенирования 14-го экзона гена ADAMTS13 в образце ДНК матери пациентки выявлена однонуклеотидная замена в гетерозиготном состоянии (носительство) ENST00000355699.7:c.1627G>T,p.Asp543Tyr. Аналогичная однонуклеотидная замена в гетерозиготном состоянии в 14-м экзоне гена ADAMTS13 в (носительство) ENST00000355699.7:c.1627G>T,p.Asp543Tyr выявлена и у отца.

Последующие госпитализации были связаны со снижением уровня тромбоцитов и гемоглобина на фоне инфекционных эпизодов. Неврологическая симптоматика отсутствовала. Общий анализ мочи, выполняемый периодически на всем протяжении наблюдения за ребенком, патологии не выявлял. Назначение антибактериальной терапии приводило к повышению уровня гемоглобина с 91 до 110 г/л и уровня тромбоцитов с 36×10^9 до $93\text{--}114 \times 10^9/\text{л}$.

Определение активности ADAMTS13 не проводилось по техническим причинам.

С учетом семейного анамнеза, лабораторных данных, данных геномного секвенирования (гомозиготная мутация в гене ADAMTS13) пациентке выставлен диагноз: врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (гомозиготная мутация в гене ADAMTS13). Рекомендована заместительная терапия свежезамороженной плазмой по требованию, принимая во внимание клиническое течение заболевания. К моменту подготовки данной статьи к печати у ребенка сохраняется уровень тромбоцитов выше гемостатического ($114 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени (Hb 108 г/л), нормоцитарная, нормохромная. После определения активности ADAMTS13 будет проведена коррекция заместительной терапии.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129:2836–2846.
2. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., Friedman K.D., George J.N., Hrachovinova I., Knöbl P.N., von Krogh A.S., Schneppenheim R., Aebi-Huber I., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104:2107–2115.
3. Kremer Hovinga J.A., Heeb S.R., Skowronska M., Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16:618–629.
4. Lotta L.A., Garagiola I., Palla R., Cairo A., Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum. Mutat.* 2010;31:11–19.
5. Jankowska K.I., Meyer D., Holcomb D.D., Kames J., Hamasaki-Katagiri N., Katneni U.K., Hunt R.C., Ibla J.C., Kimchi-Sarfaty C. Synonymous ADAMTS13 variants impact molecular characteristics and contribute to variability in active protein abundance. *Blood. Adv.* 2022;6:5364–5378.
6. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., Noris M., Veyradier A., Scully M.A., Remuzzi G., Coppo P., Liesner R., Donadelli R., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120:440–448.
7. Camilleri R.S., Scully M., Thomas M., Mackie I.J., Liesner R., Chen W.J., et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1792–1801.
8. Kremer Hovinga J.A., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1653–1662.
9. Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.
10. Lancellotti S., Sacco M., Tardugno M., Ferretti A., Raimondo De Cristofaro R. Immune and Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Can ADAMTS13 Deficiency Alone Explain the Different Clinical Phenotypes. *J Clin Med.* 2023;12:3111–3119.
11. Liu J., Zhang Y., Li Z., Li Z., Zhang L., Jian S., Wang C., Song Y., Tang, X., et al. Early indicators of neonatal-onset hereditary thrombotic thrombocytopenia purpura. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022;6:12820.
12. George J.N. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: The risk for death at birth. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022;6:12840.
13. Chaturvedi S., Yu J., Brown J., Wei A., Selvakumar S., Gerber G.F., Moliterno A.R., Streiff M.B., Kraus P., Logue C.M., et al. Silent cerebral infarction during immune TTP remission: Prevalence, predictors, and impact on cognition. *Blood*. 2023;142:325–335.
14. Tarasco E., Butikofer L., Friedman K.D., George J.N., Hrachovinova I.V., Knöbl P.N., Matsumoto M., von Krogh A.S., Aebi-Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.
15. Perez Botero J., Reese J.A., George J.N., McIntosh J.J. Severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy: A guide for the consulting hematologist. *Am. J. Hematol.* 2021;96:1655–1665.
16. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., Clark A., Lester W., Dutt T., Thomas W., Gooding R., Biss T., Watson H.G., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133:1644–1651.
17. Sakai K., Fujimura Y., Miyata T., Isonishi A., Kokame K., Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br. J. Haematol.* 2021;194:444–452.
18. Tarasco E., Butikofer L., Friedman K., George J., Hrachovinova I., Knob P., Matsumoto M., von Krogh M., Aebi-Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.



Умаров Г.М.

Жамбылский областной центр крови, Тараз, Казахстан

Развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Жамбылской области Казахстана

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: krovkz@mail.ru

Резюме

Целью работы стало исследование динамики показателей безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Жамбылской области в 2013–2023 гг. Проведен анализ показателей статистических наблюдений службы крови. Исследованы количество безвозмездных доноров крови и ее компонентов, количество донаций, а также расчетные показатели безвозмездного донорства. Установлено, что в течение 2013–2023 гг. доля безвозмездных доноров достигла 100%, доля донаций в выездных условиях снизилась с 43 до 11%. Полученные результаты показывают, что в течение 2013–2023 гг. происходило позитивное развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Жамбылской области.

Ключевые слова: донорство, безвозмездное донорство, компоненты крови, служба крови

Umarov G.

Zhambyl Regional Blood Center, Taraz, Kazakhstan

Development of Gratuitous Blood Donation and its Components in Zhambyl Region of Kazakhstan

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: krovkz@mail.ru

Abstract

The aim of the work was to study the dynamics of indicators of gratuitous blood donation and its components of the Zhambyl region in 2013–2023. The analysis of indicators of statistical observations of the blood service was carried out. The number of gratuitous donors of blood and its components, the number of donations, as well as calculated indicators of gratuitous donation were studied. It was found that during 2013–2023 the share of gratuitous donors reached 100%, the share of grants on exit terms decreased from



43 to 11%. The results show that during 2013–2023. There was a positive development of gratuitous blood donation and its components in Zhambyl region.

Keywords: blood donor, gratuitous blood donation, components of blood, blood service

■ ВВЕДЕНИЕ

Служба крови является одной из важнейших отраслей отечественного здравоохранения. В целях определения основных направлений ее дальнейшего совершенствования были разработаны Концепции развития службы крови на периоды 2008–2010, 2011–2015, 2016–2020 и 2021–2030 гг. Основной задачей службы крови остается обеспечение медицинских организаций области достаточным количеством качественных и безопасных компонентов крови для сохранения жизни пациентов как в мирное время, так и в чрезвычайных ситуациях. Реформы, внедренные в производственную трансфузиологию, дали возможность клинической медицине проводить сложные операции и внедрять современные медицинские технологии, которые увеличивают потребление компонентов крови.

За период 2013–2023 гг. в службе крови Жамбылской области были проведены реформы по нескольким направлениям:

- развитие донорства;
- внедрение двухэтапного скрининга на автоматизированных системах;
- внедрение единой информационной программы;
- повышение квалификации специалистов.

В Жамбылской области трансфузионную деятельность осуществляют 27 организаций здравоохранения. За последние 3 года наблюдается рост общего количества населения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование динамики показателей безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Жамбылском областном центре крови в 2013–2023 гг. и разработка плана по развитию производственной трансфузиологии по результатам анализа количества и структуры донаций крови и ее компонентов в Жамбылской области.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ основных статистических наблюдений за деятельностью службы крови в Жамбылской области за период с 2013 по 2023 г. Исследованы количество обращений доноров на 1000 жителей, количество безвозмездных доноров крови и ее компонентов, а также количество донаций в условиях центра крови и на выезде. Установлено, что в течение 2013–2023 гг. доля донаций крови и ее компонентов от безвозмездных доноров увеличилась на 1,06%, соответственно, средняя доля донаций, выполненных безвозмездными донорами, составляет 94,9%. Растут объемы внедрения современных ресурсосберегающих технологий автоматизированной заготовки и переработки крови и ее компонентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что в течение 2013–2023 гг. происходило позитивное развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов.

В исследуемый период количество жителей увеличилось на 12,2%, а количество обращений доноров уменьшилась до 13,9 донора на 1000 жителей (в 2023 г. 12,5 донора на 1000 жителей по республике). Доля первичных доноров уменьшилась до 36%, однако наблюдается увеличение доли повторных доноров до 63%. Активная работа по развитию безвозмездного донорства увеличила долю доноров, сдающих кровь на безвозмездной основе, до 100%. Внедрение трехсторонних меморандумов между Красным Крестом, центром крови и организациями области помогло

Таблица 1
Донорский контингент Жамбылской области
Table 1
The donor contingent of Zhambyl region

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Население	1 069 785	1 084 369	1 098 489	1 110 749	1 115 307	1 117 218	1 125 440	1 130 099	1 139 192	1 209 665	1 218 158
Количество обращений	21 880	22 916	22 894	24 138	17 317	17 858	15 762	14 887	14 425	13 975	16 941
Количество обращений на 1000 жителей	20,5	21,1	20,8	21,7	15,5	16,0	14,0	13,2	12,7	11,6	13,9

Таблица 2
Соотношение первичных и повторных доноров
Table 2
The ratio of primary and repeat donors

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Количество доноров	16 108	15 960	15 655	15 774	10 054	8 854	8 784	9 758	9 686	8 936	10 014
Первичные доноры	8 114	8 211	6 552	5 503	2 937	2 888	3 071	3 571	3 165	3 033	3 688
Доля первичных доноров (%)	50	51	41	34	29	32	34	36	32	33	36
Повторные доноры	7 916	7 704	9 048	10 267	7 108	5 899	5 702	6 187	6 521	5 903	6 325
Доля повторных доноров (%)	49	48	57	65	70	66	64	63	67	66	63



Таблица 3
Донации крови и ее компонентов
Table 3
Donations of blood and its components

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Всего донаций	17 256	17 565	17 673	17 721	11 462	10 426	10 123	11 446	11 101	10 635	12 184
Всего донаций на 1000 жителей	16,1	16,2	16,1	16,0	10,3	9,3	9,0	10,1	9,7	8,8	10,0
Количество донаций крови	16 451	16 606	16 674	17 027	11 081	9 885	9 560	10 791	10 246	10 073	11 569
Количество донаций плазмы	794	955	971	644	148	255	150	138	288	10	2
Количество донаций клеток	451	622	553	391	373	540	563	655	853	562	613

Таблица 4
Донации крови и ее компонентов в условиях центра крови и выезда
Table 4
Donation of blood and its components in the conditions of the blood center and departure

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Количество донаций в центре крови	9 804	10 915	11 142	11 702	8 254	6 770	6 525	7 988	8 610	9 484	10 766
Количество донаций в выездных условиях	7 452	6 650	6 531	6 019	3 208	3 656	3 598	3 458	2 491	1 151	1 418
Доля донаций в выездных условиях	43	37	36	33	27	35	35	30	22	10	11

Таблица 5
Донации крови и ее компонентов на платной и безвозмездной основе
Table 5
Donations of blood and its components on a paid and gratuitous basis

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Количество донаций на платной основе	1 006	1 365	1 184	899	884	795	490	581	377	0	0
Количество донаций на безвозмездной основе	16 249	16 200	16 484	16 822	10 578	9 631	9 633	10 865	10 724	10 635	12 184
Доля безвозмездных донаций	94	94	93	94	92	92	95	94	96	100	100

увеличить доли донаций в условиях центра крови до 89%. Увеличивающееся количество заявок на тромбоцитный концентрат в целом обусловило увеличение донаций клеток на 26,4%. Количество донаций крови и плазмы снизилось по сравнению с началом периода в связи с внедрением определения АЛТ (аланинаминотрансферазы) до донаций, двухэтапного скрининга доноров на гемотрансмиссивные инфекции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении этапов развития безвозмездного донорства в Жамбылской области выявлены положительные результаты в части увеличения населения области, донаций на полной безвозмездной основе и в условиях центра крови. Проведенные преобразования позволили обеспечивать качество, эффективность и безопасность трансфузионной терапии. С целью эффективного продвижения в Жамбылской области идей донорства крови и ее компонентов продолжится работа, основанная в первую очередь на коммуникативной деятельности с привлечением средств массовой информации, негосударственных организаций, религиозных, образовательных и других организаций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chemodanov I.G., Gorelikova L.G., Zhiburt E.B. Evolution of blood donation and its components in the Republic of Crimea. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2018;13(3):79–81. doi: 10.25881/BPNMSC.2018.49.66.017
2. Burkitbaev Z.K., Abdrahmanova S.A., Skorikova S.V., Zhiburt E.B. Ways to improve blood donation. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017;12(1):70–72.
3. Skorikova S.V., Burkitbayev Z.K., Magzumova R.Z., Shestakov EA, Zhiburt E.B. Evolution of donors and donation of blood and blood components in Kazakhstan. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2013;8(4):59–61.
4. Burkitbaev Zh.K., Abdrahmanova S.A., Skorikova S.V., Zhiburt E.B. Regional peculiarities of blood donation motivation in the Republic of Kazakhstan. *Russian Medical Journal*. 2017;23(6):292–294.
5. Kochemasov V.V. New approaches for recruiting blood donors. In: Kochemasov V.V., Martirosov A.R., eds. Actual problems of hematology and transfusiology: a collection of scientific papers for the 80th anniversary of the hematological and transfusiological services of the Republic of Belarus. Minsk; 2012. (in Russian)
6. Skorikova S.V., Burkitbaev Zh.K., Zhiburt E.B. The development of blood donation and its components in the Republic of Kazakhstan. Part 4: Unpaid and paid donation. *Bulletin of the Russian Blood Service*. 2014;(2):42–5. (in Russian)
7. Burkitbayev Zh.K. Blood Service of the Republic of Kazakhstan at the Present Stage: The Experience of Reform and the Prospects of Development. *Journal of Health Development*. 2018;4(29).
8. Skorikova S.V., Burkitbaev Zh.K., Zhiburt E.B. Blood donation and life. Correlations. *Transfuziologiya*. 2013;14(4):24–28. (in Russian)
9. The concept of development of the blood service of the Republic of Kazakhstan for 2011–2015: Approved by the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 12, 2011 No. 614. (in Russian)
10. Burkitbaev Zh.K., Abdrahmanova S.A., Skorikova S.V., Zhiburt E.B. Regional features of blood donation in the Republic of Kazakhstan: primary and exit donations. *Transfuziologiya*. 2017;18(2):13–20. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.010>



Поляков А.С.¹✉, Дедовская А.А.², Тыренко В.В.¹, Глушенко Д.Д.^{1,3}, Рагузин Е.В.³,
Демьяненко Н.Ю.¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Гимназия № 526 Московского района, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины, Санкт-Петербург, Россия

Научная и педагогическая школа академика М.В. Яновского (к образованию Общества гемореологии, гемостаза и сосудистой биологии имени М.В. Яновского)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Поляков А.С., Тыренко В.В.; сбор материалов – Дедовская А.А., Поляков А.С., Глушенко Д.Д.; обработка материалов – Дедовская А.А., Глушенко Д.Д., Рагузин Е.В., Демьяненко Н.Ю.; подготовка рукописи – все авторы; окончательное одобрение рукописи – Тыренко В.В.

Благодарности: авторы выражают благодарность за помощь в поиске и подборе материалов заведующему историко-мемориальным залом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург) полковнику запаса Палию Константину Алексеевичу и научному сотруднику Кисловодского историко-краеведческого музея «Крепость» (Кисловодск) Есаулову Михаилу Викторовичу.

Подана: 17.01.2024

Принята: 22.02.2024

Контакты: hemprof@mail.ru

Резюме

Изучение наследия выдающихся представителей прошлого является одним из необходимых условий развития в любой области знаний. Академик М.В. Яновский (1854–1927) стал достойным примером безраздельного служения медицине, ориентиром для деятельности многих поколений врачей и ученых. Сам М.В. Яновский и представители его научной и педагогической школ сыграли значительные роли в становлении нескольких областей современных медицинских знаний, таких как гематология (включая физиологию и патологию кроветворения, функциональную гематологию, основы противоопухолевой фармако- и лучевой терапии, гемостазиологию), гемореология и микроциркуляция (физиология и патология кровообращения, физико-химические свойства крови), сосудистая биология, кардиология и сердечно-сосудистая хирургия (физиология и патология кровообращения, липидология, функциональная диагностика), пропедевтика, клиническая лабораторная диагностика, восстановительная медицина.

Носящее имя великого ученого междисциплинарное Общество гемореологии, гемостаза и сосудистой биологии имени М.В. Яновского (hemprof.ru) – объединение специалистов, работающих над фундаментальными и прикладными вопросами физиологии и патологии гемостаза, гемореологии, микроциркуляции, сосудистой биологии. Важнейшей задачей общества является создание возможности совместного обсуждения и решения актуальных задач врачами самых различных клинических специальностей (гематология, трансфузиология, кардиология, ревматология, анестезиология и реаниматология, сердечно-сосудистая хирургия, акушерство

и гинекология и многие другие) со специалистами в области клинической лабораторной диагностики, биологии, патофизиологии и других фундаментальных областей медицинских знаний.

Ключевые слова: гематология, функциональная гематология, гемостаз, гемореология, микроциркуляция, сосудистая биология, липидология, атеросклероз, осмотическая стойкость эритроцитов, кислотоустойчивость эритроцитов, противоопухолевая терапия, лучевая терапия, теория «периферического сердца», измерение артериального давления, С.П. Боткин, М.В. Яновский, И.П. Павлов, Н.С. Коротков, физиотерапия, курортология, восстановительная медицина, история медицины

Polyakov A.¹, Dedovskaya A.², Tyrenko V.¹, Glushenko D.^{1,3}, Raguzin E.³, Demyanenko N.¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² Gymnasium 526 of the Moskovsky District, St. Petersburg, Russia

³ State Research Scientific Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

Scientific and Educational School of Academician M.V. Yanovsky (in honor of the Formation of the M.V. Yanovsky Society of Hemorheology, Hemostasis and Vascular Biology)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Polyakov A., Tyrenko V.; collection of material – Dedovskaya A., Polyakov A., Glushenko D.; material processing – Dedovskaya A., Glushenko D., Raguzin E., Demyanenko N.; text writing – all authors; final approval of the manuscript – Tyrenko V.

Gratitude: the authors express their gratitude for the help in finding and selecting materials to the Head of the historical and memorial hall of S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg), Reserve Colonel Konstantin Paly and to the researcher at Local Fortress Museum of Kislovodsk Mikhail Esaulov.

Submitted: 17.01.2024

Accepted: 22.02.2024

Contacts: hemprof@mail.ru

Abstract

Studying the heritage of outstanding representatives of the past is one of the necessary conditions for development in any field of knowledge. Academician M.V. Yanovsky (1854–1927) became a worthy example of undivided service to medicine, a reference point for the activities of many generations of doctors and scientists. M.V. Yanovsky and representatives of his scientific and pedagogical schools played significant roles in the formation of several areas of modern medical knowledge, such as: hematology (including physiology and pathology of hematopoiesis, functional hematology, fundamentals of antitumor pharmacology- and radiation therapy, hemostasiology), hemorheology and microcirculation (physiology and pathology of blood circulation, physico-chemical properties of blood), vascular biology, cardiology and cardiovascular surgery (physiology and pathology of blood circulation, lipidology, functional diagnostics), propaedeutics, clinical laboratory diagnostics, restorative medicine.

The interdisciplinary M.V. Yanovsky Society of Hemorheology, Hemostasis and Vascular Biology, named after the great scientist (hemprof.ru) is an association of specialists



working on fundamental and applied issues of physiology and pathology of hemostasis, hemorheology, microcirculation, vascular biology. The most important task of the society is to create an opportunity for joint discussion and solution of urgent problems by doctors of various clinical specialties (hematology, transfusiology, cardiology, rheumatology, anesthesiology and intensive care, cardiovascular surgery, obstetrics and gynecology, and many others) with specialists in the field of clinical laboratory diagnostics, biology, pathophysiology and other fundamental areas of medical knowledge.

Keywords: hematology, functional hematology, hemostasis, hemorheology, microcirculation, vascular biology, lipidology, atherosclerosis, osmotic fragility, acid resistance of erythrocytes, antitumor therapy, radiation therapy, theory of the peripheral heart, blood pressure measurement, S.P. Botkin, M.V. Yanovsky, I.P. Pavlov, N.S. Korotkov, physiotherapy, balneology, restorative medicine, history of medicine

В 2024 г. исполняется 170 лет со дня рождения выдающегося отечественного врача, педагога, ученого, создателя педагогической и научной школы – академика Михаила Владимировича Яновского (1854–1927 гг.) (рис. 1 и 2).

От семинариста до академика медицины

М.В. Яновский (рис. 1) родился 29 октября 1854 г. в Миргородском уезде Полтавской губернии в семье священника. Получив базовое образование в Полтавской духовной семинарии, Михаил Владимирович в 1873 г. поступил на естественный факультет Петербургского университета. Годы учебы в университете Яновского совпали с периодом расцвета отечественных естественно-научных знаний. И.М. Сеченов, Д.И. Менделеев и другие выдающиеся ученые и преподаватели университета вызывали у студентов страстный интерес к естественным наукам и, несомненно, сыграли огромную роль в формировании мировоззрения будущего академика медицины [1, 2].



Рис. 1. Академик М.В. Яновский (в 1915 г.)
Fig. 1. Academician M.V. Yanovsky (in 1915)



Рис. 2. Академик М.В. Яновский (1920-е гг.)
Fig. 2. Academician M.V. Yanovsky (in 1920)

В ноябре 1877 г. М.В. Яновский окончил университет со степенью кандидата естественных наук и решил продолжить образование в Императорской Медико-хирургической академии (позднее – Императорская Военно-медицинская академия и Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова). Самостоятельно подготовившись и успешно выдержав экзамены по анатомии, физиологии и гистологии, он, как кандидат естественных наук, поступил сразу на 3-й курс [2].

По окончании в 1880 г. академии (с дипломом лекаря с отличием) М.В. Яновский был зачислен на военную службу в качестве младшего врача кадрового пехотного полка [1].

Время учебы М.В. Яновского и первые годы его врачебной деятельности совпали с периодом расцвета и российской медицинской науки. Так, Академическую терапевтическую клинику (ныне – кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина Военно-медицинской академии), с которой в дальнейшем будет тесно связана судьба М.В. Яновского, возглавлял основоположник русской терапевтической школы – выдающийся клиницист и ученый Сергей Петрович Боткин [1, 2]. Уже в декабре 1881 г. М.В. Яновский был отобран профессором С.П. Боткиным для усовершенствования при клинике в должности институтского врача [2].

В Академической терапевтической клинике М.В. Яновский продолжил начатую еще в студенческие годы под руководством С.П. Боткина научную работу. Ее первым существенным итогом стала подготовленная и защищенная в 1884 г. диссертация на степень доктора медицины «О влиянии масляной кислоты на почки и об угнетающем действии ее на нервную систему» [3].

23 января 1885 г. по ходатайству С.П. Боткина перед конференцией академии М.В. Яновский был утвержден в звании ассистента Академической терапевтической клиники [1].

10 мая 1886 г. М.В. Яновский, после прочтения двух пробных лекций, был удостоен конференцией академии звания приват-доцента и допущен к самостоятельному чтению лекций по внутренним болезням [21]. Во время болезни С.П. Боткина и нахождения его на лечении осенью 1887, 1888 и 1889 г. М.В. Яновский, по поручению конференции академии, заменял своего учителя. После смерти С.П. Боткина в декабре 1889 г. М.В. Яновский продолжил ведение кафедры и чтение лекций до окончания академического года [1].

Примечательно, что в те же годы (1878–1889) в Академической терапевтической клинике под руководством С.П. Боткина проходило становление и еще одного ученого – сына священника (1849), выпускника духовного училища (1864), духовной семинарии (1870), естественного факультета Петербургского университета (1875) и Императорской Военно-медицинской академии (1878), доктора медицины (1883) и приват-доцента (1884), а в будущем профессора и академика – И.П. Павлова.

В течение ряда последующих лет (1890–1896) М.В. Яновский одновременно состоял доцентом Академической терапевтической клиники и помощником главного врача клинического госпиталя при академии [2].

В 1896 г. М.В. Яновский был избран профессором кафедры врачебной диагностики и общей терапии (ныне – кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова), которую возглавлял в течение почти 30 лет [2]. В период руководства кафедрой в полной мере раскрылись



педагогический и научный таланты М.В. Яновского. Ему последовательно были присвоены звания экстраординарного и заслуженного профессора.

В 1911 г. по представлению профессоров И.П. Павлова, В.Н. Сиротинина, Т.П. Павлова и Н.П. Симановского конференцией Военно-медицинской академии М.В. Яновский был возведен в звание академика [1].

В 1913 г. М.В. Яновский для достижения большей преемственности в образовательном процессе добился слияния кафедры диагностики и общей терапии с кафедрой частной патологии и терапии и возглавил объединенную кафедру общей терапии и диагностики с пропедевтической клиникой [2, 8].

В связи с исключением в августе 1924 г. общей терапии из числа преподаваемых в Военно-медицинской академии предметов и утратой кафедрой самостоятельного значения академик М.В. Яновский подал в отставку, но до весны 1925 г. продолжал вести поликлинические приемы с участием обучаемых. В мае 1925 г. М.В. Яновский вышел в отставку, навсегда покинул Ленинград и поселился в Кисловодске [1], где до этого (с 1911 г.) регулярно проводил лето на даче [4].

В последние годы М.В. Яновский состоял консультантом лечебных учреждений и здравниц, руководил местным обществом врачей, осуществлял научное руководство над рядом работ, рецензировал научные труды, участвовал в организации и проведении научно-практических конференций.

4 октября 1927 г. М.В. Яновский скончался от паралича сердца [5]. Более 10 лет до развития рокового инфаркта он страдал от приступов стенокардии. Когда-то, указывая на известные преимущества врача, позволяющие ему ориентироваться в вопросах собственного здоровья, М.В. Яновский отмечал и то, что «...нет ничего трагичнее, чем неизлечимая и смертельная болезнь врача, который вполне сознает свое положение, шаг за шагом следит за собственным разрушением и ясно видит близость рокового конца – неизбежный горький привкус плода древа познания» [1].

Уход из жизни академика М.В. Яновского не стал концом его деятельности, мыслей, педагогического и научного наследия. Будучи одним из выдающихся представителей клинической и научной школы профессора С.П. Боткина, М.В. Яновский фактически повторил путь своего великого учителя, пройдя путь от талантливого врача до наставника нескольких поколений врачей, выдающегося ученого, основателя собственной школы.

Научная и педагогическая школа М.В. Яновского

Еще в период работы в Академической терапевтической клинике Военно-медицинской академии под руководством С.П. Боткина М.В. Яновский показал и развил незаурядные педагогические способности. Он был одним из тех (вместе с В.М. Бородулиным и В.Н. Сиротининым), кто подготовил к изданию один из главных памятников деятельности профессора С.П. Боткина – собрание его клинических лекций [6], был его ближайшим помощником в научной и наставнической деятельности [1].

Уже в 1896 г. при избрании на кафедру врачебной диагностики и общей терапии конкурсной комиссией было отмечено, что «...ученые работы д-ра Яновского (экспериментальные, микрохимические по патологии крови и клинические) отличаются полною самостоятельностью, как в выборе предмета, так и в исполнении работы, что свидетельствует об основательном знакомстве его с методами научного

исследования и способности к самостоятельному научному развитию и мышлению» [1]. По оценке И.П. Павлова, «в этом отношении положение М.В. Яновского среди его соискателей является выдающимся; почти все научные работы Яновского вышли из его собственной головы и проведены вполне самостоятельно. Это не те исследования, сделанные по разным лабораториям на чужие темы и под руководством хозяев лабораторий» [7].

По многочисленным свидетельствам, весь период педагогической и наставнической деятельности М.В. Яновского отличали обстоятельность и необычная методичность, благодаря которым собственные педагогические и научные труды и работы его учеников служили образцом для нескольких последующих поколений врачей, педагогов и ученых. Благодаря его таланту преподавание диагностики было поставлено на его кафедре, по всеобщему признанию, на недостижимую для того времени высоту [1, 2, 8]. Учебники М.В. Яновского «Курс диагностики внутренних болезней» и «Курс общей терапии внутренних болезней» выдержали по несколько изданий и стали классическими в преподавании пропедевтики и частной патологии внутренних болезней для нескольких поколений врачей [8].

Одним из важнейших общественных дел М.В. Яновского стала работа в журнале «Труды Общества русских врачей в Петербурге», редактором которого он состоял в течение 10 лет [2]. Журнал издавался петербургским Обществом русских врачей, после смерти его председателя С.П. Боткина в 1889 г. переименованным в «Общество русских врачей памяти С.П. Боткина». Современным преемником этой организации является «Санкт-Петербургское общество терапевтов имени С.П. Боткина», а основным печатным органом общества – журнал «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» [9].

В 1900 г. был основан журнал «Известия Императорской Военно-медицинской академии», созданный по инициативе М.В. Яновского специально для того, чтобы «...знакомить врачебный мир с научной и учебной деятельностью академии...» и помещать «...критические обзоры важнейших успехов по всем отраслям медицины...» [10]. Журнал редактировался М.В. Яновским в течение 18 лет, с 1912 г. – совместно с вошедшими по его приглашению в состав редакторов академиком И.П. Павловым и профессором В.А. Оппелем. В каждом архивном номере журнала за период с 1900 по 1918 г. можно найти статьи и критические заметки М.В. Яновского к защищенным диссертациям и другим научным работам, с их помощью можно проследить его отношение к ценности и перспективности издаваемых материалов. Современным преемником издания является рецензируемый журнал «Известия Российской военно-медицинской академии».

25 ноября 1904 г. состоялось учредительное собрание общества «Научные соображения Клинического военного госпиталя», созданного по инициативе молодых врачей и ординаторов клиник Военно-медицинской академии «...для обмена мнениями по текущим вопросам медицинской жизни, обсуждения больных, выходящих за пределы одной специальности, слежения за успехами и новостями во всех отраслях медицинских знаний». Председателем нового общества был избран профессор М.В. Яновский [11].

Область интересов М.В. Яновского на ниве просвещения и науки простиралась далеко за пределы патологии внутренних болезней. Он активно участвовал в работе



основанного в 1881 г. «Русского хирургического общества Пирогова», был соорганизатором и деятельным участником нескольких Пироговских съездов [12].

М.В. Яновский занимался и другой общественной и благотворительной деятельностью, был участником Вспомогательной медицинской кассы им. Я.А. Чистовича и Общества вспомоществования нуждающимся студентам Военно-медицинской академии. Много внимания и времени он уделял фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии в качестве члена библиотечной комиссии [2].

В научной работе М.В. Яновский был энтузиастом и вместе с тем строгим методистом. Он внимательно следил за научными исследованиями учеников, систематически проверял полученные ими результаты, разъяснял и устранял ошибки, давал указания для последующей работы. Такая система позволяла избежать застоя в анализе накопленных фактов и давала гарантию их неверного толкования [1].

Коллеги по кафедре и многочисленные ученики М.В. Яновского сформировали основу его научной школы. Перу самого ученого принадлежат 34 научных труда. Только в период его руководства кафедрой диагностики и общей терапии были подготовлены и успешно защищены 74 диссертации на соискание ученой степени доктора медицины, опубликовано более 400 отдельных значимых научных работ. 25 непосредственных учеников М.В. Яновского впоследствии сами стали профессорами или возглавили кафедры различных медицинских вузов [5, 13]. Количество же врачей и ученых, получивших образование и стимул к научной работе благодаря педагогическому и научному наследию М.В. Яновского, неисчислимо.

Школа М.В. Яновского и современные медицинские знания

Имя М.В. Яновского стоит первым в ряду выдающихся отечественных терапевтов, сыгравших определяющие роли в становлении будущей гематологии [14, 15]. Изучение физико-химических свойств и цитоморфологических характеристик периферической крови со второй половины XIX века стало одним из ключевых направлений развития медицины и клинической лабораторной диагностики. Всесторонне занимаясь совершенствованием методов лабораторного изучения крови, М.В. Яновский разработал две титровальные методики для определения осмотической стойкости эритроцитов и сам детально изучил влияние на осмотическую стойкость различных физиологических условий и целого ряда патологических состояний. В результате применения учеными и клиницистами методик определения осмотической стойкости были существенно расширены возможности диагностики заболеваний и вторичных изменений системы крови. На основании определяемых параметров стало возможным с достаточной точностью судить о размере (объеме) эритроцитов и содержании в них гемоглобина при различных анемиях, устанавливать фазы инфекционного процесса при брюшном, возвратном тифе и других инфекциях [1]. В настоящее время разработки М.В. Яновского и созданные на их основе современные методики изучения свойств эритроцитов составляют основу диагностики прежде всего наследственных гемолитических анемий [16].

Помимо «красных кровяных шариков», значительное число экспериментов было посвящено изучению физико-химических свойств лейкоцитов. Определение осмотической (с 1885–1886 гг.), а впоследствии химической (с 1909 г.) стойкости эритроцитов и лейкоцитов во многом заложило основы современного лечения заболеваний

и опухолей системы крови. Так, под руководством М.В. Яновского было изучено воздействие на лейкоциты бензола (А.С. Лебедев, 1913) – одного из первых потенциальных противоопухолевых лекарственных препаратов (противоопухолевая фармакотерапия).

Совершенно удивительными с позиций сегодняшнего времени представляются принадлежащие сотрудникам кафедры М.В. Яновского работы по изучению воздействия на клетки крови физических факторов. Так, в 1902 г. А.Ф. Држевецким было изучено влияние на эритроциты электрического тока [17], а в 1906 г. им же проанализированы результаты лечения лейкокровия (лейкемии) рентгеновским излучением [18]. В 1907 г., задолго до открытия механизмов повреждающего влияния радиации на живые клетки, Ф. Безайсом были опубликованы результаты изучения воздействия рентгеновского излучения на эритроциты и лейкоциты [19]. Можно отметить, что и эти работы сыграли заметную роль в развитии лучевой терапии новообразований.

Изучение осмотической стойкости и гемолиза эритроцитов в присутствии различных веществ, их минерального состава, удельного веса крови, содержания в ней гемоглобина, влияния на эти свойства возраста, температуры тела, голодания, кровопускания, различных инфекций и других заболеваний и патологических состояний навело М.В. Яновского и его учеников на размышления о механизмах функционирования и регуляции кроветворения [1]. Была установлена связь различных состояний с угнетением или активацией регенераторной функции костного мозга [1]. Например, М.В. Яновский заметил, что кинетика разрушения эритроцитов в гипотоническом растворе хлорида натрия изменяется при усилении продукции эритроцитов (повышается доля устойчивых к разрушению клеток), а «старение» эритроцитов сопряжено со снижением их стойкости к растворам кислот [15]. По заключению профессора А.И. Воробьева (2007), работы М.В. Яновского по изучению свойств клеток крови в норме и при патологии легли в основу целого направления в гематологии – функциональной гематологии [15].

Несмотря на все вышеперечисленное, главные достижения научной мысли М.В. Яновского и его учеников связаны с изучением физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы (кардиология, сосудистая хирургия и смежные дисциплины). Изначально следуя размышлениям С.П. Боткина о допущении возможности ритмических изменений сосудистого тонуса, М.В. Яновский и его коллеги тщательно изучали активные гемодинамические факторы, способствующие периферической гемоциркуляции, и пришли к формированию гипотезы о «периферическом сердце». М.В. Яновский определил «периферическое сердце» как «ритмические изменения артериального тонуса перистальтической природы, распространяющиеся к периферии и помогающие сердцу в его пропульсивной работе» [20]. Доказательная база теории «периферического сердца» основана на фактическом подтверждении (актуальными для того времени методами) автономной активности периферических артерий в отношении влияния на гемодинамику. В современном понимании «периферическое сердце» представляет из себя влияние на кровоток резистивности и тонуса артериальных сосудов различного калибра, участие в венозном кровотоке скелетной мускулатуры, эндотелиальную и тканевую регуляцию кровотока [20, 21].



К несомненным заслугам М.В. Яновского относится его роль в начальном признании, детальной доработке и внедрении в практику открытого хирургом Н.С. Коротковым звукового метода измерения артериального давления [11], сделавшего реальной саму возможность систематического изучения проблем системного кровообращения и артериальной гипертензии [2, 22]. Известно, что, отправляясь на Дальний Восток в 1904 г., Н.С. Коротков обратился в клинику М.В. Яновского за помощью в выборе наиболее эффективных способов измерения кровяного давления при ранениях и хирургических операциях. Работавший в это время над диссертацией (под руководством М.В. Яновского) «Клинические наблюдения над состоянием кровяного давления при активной и пассивной гиперемии» доктор В.Г. Божовский обучил Н.С. Короткова всем «существующим и употребительным» на тот момент методам измерения кровяного давления. Он же впоследствии на заседании Русского хирургического общества Пирогова 10 мая 1905 г. выступил наиболее активным критиком сообщения Н.С. Короткова о сложностях в измерении кровяного давления существующими способами при лечении сосудистых аневризм у раненых, тем самым подтолкнув Н.С. Короткова к дальнейшему осмыслению и научному представлению уже намеченных им предположений. Через несколько месяцев на одном из заседаний общества «Научные совещания Клинического военного госпиталя», состоявшемся 8 ноября 1905 г., Н.С. Коротков выступил с докладом «К вопросу о методах исследования кровяного давления», где впервые изложил представления о «звуковом методе определения кровяного давления на людях» – первом в мире методе непрямого измерения и «максимального» (систолического), и «минимального» (диастолического) артериального давления [11]. Данные положения вызвали горячую полемику и были одобрены собранием только на следующем заседании общества – 13 декабря 1905 г., после высокой оценки М.В. Яновским [11, 23]. Дальнейшее развитие и мировое признание открытый Н.С. Коротковым стетоакустический метод определения кровяного давления получил только благодаря его принципиальной поддержке, научному обоснованию и последующей детальной доработке М.В. Яновским и его учениками [22], отдельные из которых впоследствии выступали в поддержку именованию данного метода методом Короткова – Яновского [1].

Изучение М.В. Яновским основ гемодинамики, включая скорость кровотока и кровяное давление в сосудах различного калибра (от крупных артерий и вен до капилляров), и одновременно физических свойств и химической устойчивости эритроцитов в определенной мере можно считать началом развития знаний о потоковых характеристиках крови в крупных сосудах и микроциркуляторном русле (гемореология и микроциркуляция). И в наши дни разработки М.В. Яновского и его учеников занимают достойное место в инструментарии этих областей знаний на стыке фундаментальных наук и практической медицины [24–27]. Так, под руководством М.В. Яновского доктором П.И. Цыпляевым был разработан и оригинальный метод измерения венозного кровенаполнения в конечностях (с погружением в воду при наложении венозного жгута). Впоследствии в клинике Г.Ф. Ланга (также одного из выдающихся представителей научной школы М.В. Яновского) А.А. Кедровым был разработан универсальный для различных участков тела и даже внутренних органов электрический (импедансный) метод измерения кровенаполнения (косвенно отражающего состояние тканевой микроциркуляции) – реография [28].

Представленные достижения М.В. Яновского и его учеников в области изучения физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы оказали существенное влияние на развитие фундаментальных и прикладных основ современных направлений сосудистой биологии. К этой же области можно отнести и результаты по изучению атеросклероза.

Уже в последние годы XIX века под непосредственным руководством М.В. Яновского проводились работы по изучению роли в организме и выделения соединений кальция. Так, выводы диссертации Н.Н. Шевелева (1897) убедительно свидетельствовали о взаимосвязи атеросклероза с метаболизмом кальция [29]. А первые данные о влиянии белковой пищи на организм кроликов и выводы о развитии «диетического артериосклероза» были получены будущим профессором Императорского Варшавского университета А.О. Игнатовским еще в 1906 г., в период его работы в качестве приват-доцента и ассистента на кафедре М.В. Яновского [30]. После этих открытий понадобилось еще полвека усилий для окончательной формулировки и экспериментального доказательства выдающимися отечественными учеными (также представителями Военно-медицинской академии) Н.Н. Аничковым и А.Л. Мясниковым современной теории атеросклероза [31]. Однако даже сегодня тонкости патогенеза, профилактика и терапия атеросклероза остаются актуальными проблемами медицины.

Трудно переоценить значение работы М.В. Яновского также и для физиотерапии и курортологии. Он стал одним из первых отечественных клиницистов, оценивших значение физических методов для терапии и восстановительной медицины, впервые в России ввел преподавание физических методов лечения врачам, непосредственно участвовал в организации российских и советских санаторно-курортных учреждений [1].

Общество гемореологии, гемостаза и сосудистой биологии имени М.В. Яновского

Изучение наследия выдающихся представителей прошлого является одним из необходимых условий развития в любой области знаний. Академик М.В. Яновский не имел семьи, всю свою жизнь полностью посвятил врачебной и научной деятельности [1]. И сейчас его жизнь служит примером безраздельного служения медицине, достойным ориентиром для деятельности сразу в нескольких областях медицинской науки и практики.

Помимо сохранения связанных с М.В. Яновским памятных мест [4, 13, 32], одним из символов значения его научного наследия для современной медицины и медицинского образования стало создание междисциплинарного Общества гемореологии, гемостаза и сосудистой биологии имени М.В. Яновского (hemprof.ru) – объединения специалистов, работающих над фундаментальными и прикладными вопросами физиологии и патологии гемостаза, гемореологии, микроциркуляции, сосудистой биологии. На площадках образовательных и научно-практических мероприятий общества особое внимание уделяется совместному обсуждению и решению актуальных задач врачами самых различных клинических специальностей (гематология, трансфузиология, кардиология, ревматология, анестезиология и реаниматология, сердечно-сосудистая хирургия, акушерство и гинекология и многие другие) со специалистами в области клинической лабораторной диагностики, биологии, патофизиологии и других фундаментальных областей медицинских знаний.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kurshakov N.A., Pressman L.P. M.V. Yanovsky; to the 100th anniversary of his birth. Moscow: State publication of medical literature. 1954; 160 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_4033143/. (in Russian)
2. Shulenin S.N., Obrezan A.G. Mikhail Vladimirovich Yanovsky: cardiology – connection of times. *Arterial hypertension*. 2005;11(2):75–8. (in Russian)
3. Yanovskij M.V. On the effect of butyric acid on the kidneys and its inhibitory effect on the nervous system (D.Med.Sc.Thesis). St. Petersburg, 1884; 36 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_v19_rc_1423939/. (in Russian)
4. Platonov A. Memorial plaque to M.V. Yanovsky. *Newspaper Caucasian sanatorium*. 1968;306(2265):1.
5. Granstrem E. In memory of M.V. Yanovsky. *Therapeutic archive*. 1927;5(6):511–513. (in Russian)
6. Botkin S.P. *Clinical lectures*. Issue 1, St. Petersburg; 1885; 197 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_v19_rc_1534669/. (in Russian)
7. Archive. *The case of the conference of the Imperial Military Medical Academy*. 1896; 193. (in Russian)
8. *History of the Department of General Therapy № 1 (with a course of physiotherapy, balneology and medical control of physical fitness)*. Saint Petersburg. 1993; 160 p. (in Russian)
9. *Historical reference*. Regional Public Organization “St. Petersburg Society of Therapists named after S.P. Botkin”; 2014. Available at: <http://spbto.info/history/>
10. Yanovsky M.V. Announcement of subscription. *Proceedings of the Imperial Military Medical Academy*. 1900;1(1):1–2. (in Russian)
11. Popov S.E. *Doctor Nikolai Korotkov*. St. Petersburg: Inkart. 2005; 104 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_132052/. (in Russian)
12. Grinev M.V. Pirogov Surgical Society. From its origins to the present day. *Bulletin of Surgery*. 2010;169(5):22–24. (in Russian)
13. Petrenko A. Creator of the clinical school. *Newspaper Caucasian sanatorium*. 1967;203(2005):4.
14. Borodulin V.I., Banzelyuk E.N., Pashkov K.A., Topolyanskij A.V. On the formation of Soviet haematology as an independent scientific clinical discipline and medical profession. *Therapeutic archive*. 2023;95(7):597–601. doi: 10.26442/00403660.2023.07.202283
15. Vorobiev A.I., Gudilina J.J. Soviet Professor's role in the development of hematology. *Oncohematology*. 2007;4:5–11. doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-4-5-11. (in Russian)
16. Asatryan T.T., Zenina M.N., Gaikovaya L.B. Modern approaches to laboratory diagnostic of microspherocytic anemia. *Medical alphabet*. 2019;3(22):22–25. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-22-25. (in Russian)
17. Drzheveckij A.F. On the relationship of red blood cells to alternating electric current. *Proceedings of the Imperial Military Medical Academy*. 1902;4(5):510–57. (in Russian)
18. Drzheveckij A.F. Treatment of leukemia with Rontgen's rays. *Russian doctor*. 1906;43. (in Russian)
19. Bezajs F. The influence of Rontgen's rays on the resistance of red and white blood cells. *Proceedings of the Imperial Military Medical Academy*. 1907;15(2):161. (in Russian)
20. Yanovskij M.V. The significance of contractions of the vascular wall in circulatory disorders. St. Petersburg: type. M. Merkusheva. 1908; 21 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_v19_rc_1845934/ (in Russian)
21. Obrezan A.G., Shunkevich T.N. The theory of the “peripheral heart” by Professor M.V. Yanovsky: classical and modern representations. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2008;11(3):14–24. (in Russian)
22. Yanovsky M.V. On the clinical methodology for determining the mechanism of changes in blood pressure. *Proceedings of the Imperial Military Medical Academy*. 1905;10(1):3–9. (in Russian)
23. Korotkov N.S. On the question of methods for studying blood pressure. *Proceedings of the Imperial Military Medical Academy*. 1905;11(4):365–367. (in Russian)
24. Andrienko A.V. *Violation of hemorheological parameters in DIC syndrome and their correction using plasmapheresis* (PhD Thesis). 2006; 131 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_fbb171a3e6d453eb2c1585145605c5f8/. (in Russian)
25. Golubeva M.G. Osmotic Resistance of Erythrocytes, Methods of Determination and Correction, Value at Different Pathologies. *Successes of modern biology*. 2019;139(5):446–456. doi: 10.1134/S004213241905003X. (in Russian)
26. Khabibullina I.Z., Dautova A.Z., Shamratova V.G., Gorbunova V.Yu. Erythrocyte Osmotic Resistance in Young Women with Low Physical Activity Depending on the ACE Gene I/D Polymorphism. *Journal of Medical and Biological Research*. 2022;10(3):201–212. doi: 10.37482/2687-1491-Z109. (in Russian)
27. Gwozdziński L., Pieniazek A., Bernasinska J., Grabowski M., Kowalczyk E., Gwozdziński K. Erythrocytes properties in varicose veins patients. *Microvascular Research*. 2017;111:72–79. doi: 10.1016/j.mvr.2016.12.005
28. Lazarenko V.I. Functional rheography. *Siberian Medical Review*. 2004;4. (in Russian)
29. Shevelev N.N. On the effect of grape sugar on the secretion of lime in atherosclerosis (D.Med.Sc.Thesis). St. Petersburg, 1897; 36 p. (in Russian)
30. Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terentev V.P. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *Archive of internal medicine*. 2017;7(6):407–414. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414. (in Russian)
31. Parfenov N.S., Golikov Yu.P., Klimov A.N. On the history of the emergence of the cholesterol model of atherosclerosis. *Medical Academic Journal*. 2016;16(2):7–14. (in Russian)
32. Selivanov E. In memory of an outstanding scientist. *Newspaper Military doctor*. (fragment). 1964. (in Russian)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

НАШИ ОПЫТ, ТЕХНИЧНОСТЬ, ЭСТЕТИКА —
ВАШЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ!



220049, г. Минск, ул. Кнорина, 17
+375 17 3221678; +375 29 3499732
e-mail: office@recipe.by



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ